

Linee guida per la profilassi
del tromboembolismo venoso
nei pazienti ospedalizzati

LINEA GUIDA

Consiglio Sanitario Regionale

REGIONE
TOSCANA



La copia cartacea della linea guida non è in vendita.

L'intero documento in formato PDF sarà consultabile sul sito Internet della Regione Toscana all'indirizzo:
<http://www.salute.toscana.it/sst/consiglio-sanitario-regionale.shtml>

Chiunque è autorizzato per fini informativi, di studio o didattici, a utilizzare e duplicare i contenuti di questa pubblicazione, purché sia citata la fonte.

Presentazione

Prosegue l'impegno della Regione Toscana, con il contributo del Consiglio Sanitario Regionale, nel percorso di elaborazione e diffusione di linee guida con l'intento di raggiungere una riduzione della variabilità dei comportamenti clinici e offrire a operatori e cittadini informazione e aggiornamento.

Per gli operatori sanitari toscani la linea guida non è un mero ausilio alla pratica professionale o assistenza al momento della decisione clinica, bensì uno strumento che consente loro di partecipare attivamente al processo di miglioramento continuo della qualità, in quanto coinvolti direttamente nella sua elaborazione o nel suo perfezionamento con la proposta di osservazioni e integrazioni.

Nell'ambito del processo sistematico di elaborazione delle linee guida e degli indirizzi diagnostico terapeutici – strumenti di Governo clinico nel Sistema Sanitario Toscano (SST) – la multidisciplinarietà è elemento portante e garanzia di qualità per l'alta preparazione ed esperienza dei professionisti coinvolti.

La validità, la riproducibilità e la flessibilità connotano i documenti già elaborati e in corso di elaborazione.

Il nuovo impegno della sanità toscana è l'implementazione delle linee guida come strumento di reale trasferimento nella pratica clinica delle raccomandazioni basate sulle prove scientifiche, incidendo così sui comportamenti per consolidare un sistema operativamente proiettato al cambiamento.

L'Assessore al Diritto alla Salute
Daniela Scaramuccia

Regione Toscana - Giunta Regionale

Direzione generale diritti di cittadinanza e coesione sociale

Coordinamento «Processo Regionale Linee Guida»

Pierluigi Tosi

Consiglio Sanitario Regionale - Ufficio di Presidenza

Antonio Panti

Cristiana Baggiani

Mario Barresi

Simona Dei

Valerio Del Ministro

Giuseppe Figlini

Gian Franco Gensini

Danilo Massai

Grazia Panigada

Strumenti di Pianificazione e Programmazione socio sanitaria

Chiara Gherardeschi

Hanno collaborato

Maria Bailo

Giuseppina Agata Stella

Realizzazione redazionale

Simonetta Pagliani (redazione)

Giovanna Smiriglia (grafica)

Zadig srl - via Ampère, 59 - 20131 Milano - www.zadig.it

Autori

Berni Giancarlo (Coordinatore), Responsabile Osservatorio permanente sul sistema di emergenza-urgenza, Regione Toscana

Prisco Domenico (Coordinatore scientifico), Direttore SOD Patologia medica, AOU Careggi, Firenze

Annecciarico Mario, Dirigente medico UOC Chirurgia generale, Ospedale della Misericordia, Azienda USL 9, Grosseto

Batacchi Stefano, Dirigente medico, SODC Anestesia e rianimazione di emergenza, DAI DEA Medicina e Chirurgia d'urgenza, AOU Careggi, Firenze

Bellandi Guido, Direttore Struttura complessa di Chirurgia vascolare, Azienda USL 8 Ospedale San Donato, Arezzo

Bellandi Tommaso, Ergonomo Laboratorio gestione rischio clinico, AOU Careggi, Firenze

Benvenuti Flaminio, Direttore UO Chirurgia, Ospedale Valdelsa, Azienda USL 7, Siena

Boddi Maria, Professore associato di Medicina interna, Dipartimento di Area critica medico - chirurgica, AOU Careggi, Firenze

Brocca Teresa, Direttore Dipartimento del farmaco, Azienda sanitaria Firenze

Caldora Patrizio, Direttore UO Ortopedia e traumatologia, Ospedale S. Donato di Arezzo e S. Margherita di Cortona, AUSL 8 Arezzo

Camaiti Alberto, Dirigente Medico, UO Medicina Generale II, Ospedale di Livorno, Azienda USL 6, Livorno

Cammilli Andrea, Responsabile Farmacovigilanza, Azienda USL 5, Pisa

Cappelli Roberto, Responsabile UOS di Angiologia - Centro Trombosi, AOU Senese, Siena

Casadei Edith, Dirigente medico, UOC Rianimazione e medicina critica, Responsabile UOS Rianimazione respiratoria, AOU Senese, Siena

Coletta David, Medico di Medicina generale, Azienda USL 11, Empoli (FI)

Coratti Andrea, Direttore UO Chirurgia generale, Ospedale Misericordia Azienda USL 9 Grosseto (GR)

De Felice Riccardo, Dirigente medico, SOD Traumatologia ed ortopedia generale C.T.O. - AOU Careggi, Firenze

Di Leonardo Antonio, Direttore UOC Centro ustioni, AOU Pisana, Pisa

Di Tommaso Mariarosaria, Dipartimento Scienze

per la salute della donna e del bambino, Università degli studi di Firenze

Forgeschi Guglielmo, Direttore sanitario Casa di Cura Villa Fiorita, Prato

Gasperini Gina, Direttore Farmaceutica aziendale, Azienda USL 7, Siena

Giunta Francesco, Professore ordinario Anestesia e rianimazione, Università di Pisa

Giustini Saffi Ettore, Medico di Medicina generale ASL 3, Pistoia

Iannelli Giovanni, Direttore Medicina e chirurgia di accettazione e d'urgenza, Ospedale San Donato, Azienda USL 8, Arezzo

Innocenti Paola, Anestesia e rianimazione, Firenze

Landini Giancarlo, Direttore SC Medicina interna Ospedale Santa Maria Nuova ASL 10 Firenze

Lapini Alberto Dirigente medico, Urologia 1, AOU Careggi, Firenze

Lioci Giuseppe, Specialista in Ortopedia e traumatologia, Azienda USL 6 Livorno

Magazzini Simone, Direttore UO Emergenza e accettazione, Ospedale Misericordia e Dolce, Azienda USL 4, Prato

Manca Mario, Direttore UOC Ortopedia e traumatologia Ospedale Versilia, Azienda USL 12 Viareggio (LU)

Marcucci Massimiliano, Coordinatore tecnico scientifico, Dipartimento interaziendale di Ortopedia protesica, Area Vasta Centro, Toscana

Negretti Gianni, Dirigente medico Ortopedia e traumatologia, Azienda USL 2, Lucca

Panigada Grazia, Direttore UOC Medicina interna, Ospedale di Pescia Azienda USL 3, Pistoia

Pettinà Giuseppe, Direttore UOC Medicina interna 1, Presidio ospedaliero Azienda USL 3, Pistoia

Poli Daniela, Dirigente medico, Centro trombosi, SOD Malattie aterotrombotiche, AOU Careggi, Firenze

Pratesi Mauro, Direttore SC Pronto soccorso Ospedali Riuniti di Livorno

Roncucci Paolo, Direttore UO Anestesia e rianimazione, Spedali Riuniti Livorno

Scalia Antonino, Direttore UO Farmaceutica territoriale, Azienda USL 3, Pistoia

Spinelli Mario, Specialista in Ortopedia e traumatologia, Livorno

Tartaglia Riccardo, Direttore SODC Laboratorio GRC AOU Careggi, Firenze

Valeri Andrea, SOD1 Chirurgia generale d'urgenza e mininvasiva, AOU Careggi, Firenze

Revisore del documento Rosanna Abbate, Professore di Medicina Interna Università di Firenze, Direttrice Malattie Aterotrombotiche, AOU Careggi, Firenze

Conflitti d'interesse

Tutti gli estensori della presente linea guida, scelti in base alla loro competenza ed esperienza specifica, hanno compilato una dichiarazione relativa agli eventuali conflitti d'interesse intervenuti nel lavoro d'elaborazione. Ciascuno di loro ha interamente svolto il lavoro nell'ambito della propria attività lavorativa per il Servizio sanitario della Toscana (SST).

Guida ai livelli di prova e al grado delle raccomandazioni (Secondo il Sistema Nazionale Linee Guida-SNLG)

Livello di prova

- I** Prove ottenute da più studi controllati randomizzati e/o da revisioni sistematiche di studi randomizzati.
- II** Prove ottenute da un solo studio randomizzato di disegno adeguato.
- III** Prove ottenute da studi di coorte non randomizzati con controlli concorrenti o storici o loro metanalisi.
- IV** Prove ottenute da studi retrospettivi tipo caso controllo o loro metanalisi.
- V** Prove ottenute da studi di casistica senza gruppo di controllo.
- VI** Prove basate sull'opinione di esperti autorevoli o di comitati di esperti o basate su opinioni dei membri del gruppo di lavoro responsabile delle linee guida.

Forza delle raccomandazioni

- A** L'esecuzione della procedura diagnostica o terapeutica è fortemente raccomandata (indica una particolare raccomandazione sostenuta da prove scientifiche di buona qualità, anche se non necessariamente di tipo I o II).
- B** Si nutrono dubbi sul fatto che la procedura o l'intervento debbano sempre essere raccomandati, ma si ritiene che la loro esecuzione debba essere attentamente considerata.
- C** Esiste una sostanziale incertezza a favore o contro la raccomandazione di eseguire la procedura o l'intervento.
- D** L'esecuzione della procedura o intervento non è raccomandata.
- E** Si sconsiglia fortemente l'esecuzione della procedura o intervento.

Indice

Presentazione	pag.	3
Guida ai livelli di prova e al grado delle raccomandazioni	«	6
Profilassi del tromboembolismo venoso nei pazienti ospedalizzati	«	9
Introduzione	«	9
Dati sulla prevalenza del TEV negli ospedali toscani	«	9
Rischio di TEV nei pazienti ricoverati in ospedale	«	12
Approccio alla profilassi del TEV nel singolo paziente	«	12
Linee guida disponibili sulla profilassi del TEV	«	13
L'esperienza della Regione Toscana (dicembre 2009)	«	14
• Profilassi in ortopedia e traumatologia	«	14
• Profilassi in medicina interna	«	15
• Profilassi in chirurgia generale e rianimazione	«	15
Metodi di sviluppo della linea guida	«	15
Adattamento delle linea guida al livello locale	«	16
I destinatari della linea guida	«	17
Bibliografia	«	17
La valutazione del rischio tromboembolico individuale	«	20
Fattori di rischio individuali	«	20
I mezzi di profilassi del tromboembolismo venoso	«	21
• Misure generali	«	21
• Metodi meccanici	«	21
- Calze elastiche a compressione graduata (CCG)	«	21
- Compressione pneumatica intermittente (CPI)	«	22
• Metodi Farmacologici	«	23
- Eparine a basso peso molecolare e fondaparinux	«	23
- Nuovi anticoagulanti orali (NAO)	«	23
- Altri farmaci	«	24
- Dosaggi dei farmaci antitrombotici	«	24
- Considerazioni sull'inizio preoperatorio della profilassi con eparina nei pazienti a rischio non elevato di TEV	«	25
La valutazione del rischio emorragico in pazienti che devono eseguire la profilassi farmacologica del tromboembolismo venoso	«	25
• Controindicazioni assolute	«	26
• Controindicazioni relative	«	26
La profilassi antitromboembolica nel paziente con insufficienza renale	«	27
La profilassi antitromboembolica nel paziente obeso	«	29
La profilassi antitromboembolica in pediatria	«	30
Neuroblocchi e anestesi spinali	«	31
Educazione del paziente e dei familiari a una corretta profilassi domiciliare del TEV	«	32
Gestione dei pazienti in terapia anticoagulante con inibitori della vitamina K (dicumarolici) da sottoporre a intervento chirurgico (prova VI A)	«	33
Gestione dei pazienti in terapia antiaggregante piastrinica da sottoporre a intervento chirurgico (prova VI A)	«	33
Bibliografia	«	34

Linee guida per la profilassi del tromboembolismo venoso in medicina interna	«	36
Introduzione	«	36
Stratificazione del rischio di TEV in medicina interna	«	37
Protocollo di profilassi	«	37
Bibliografia	«	39
Linee guida per la profilassi del tromboembolismo venoso in chirurgia generale	«	43
Introduzione	«	43
Stratificazione del rischio tromboembolico	«	43
• Rischio individuale	«	43
• Rischio relativo alla procedura chirurgica	«	43
Protocollo di profilassi	«	46
Bibliografia	«	47
Linee guida per la profilassi del tromboembolismo venoso in chirurgia ortopedica	«	51
Introduzione	«	51
Stratificazione del rischio tromboembolico	«	51
• Rischio individuale	«	51
• Rischio relativo alla procedura chirurgica	«	52
- Protesi elettiva d'anca	«	53
- Protesi elettiva di ginocchio	«	55
- Frattura d'anca	«	56
- Chirurgia artroscopica del ginocchio	«	57
- Altre fratture e altri interventi elettivi sull'arto superiore	«	57
- Fratture della pelvi	«	58
- Chirurgia dell'arto superiore	«	59
Protocollo di profilassi	«	59
Bibliografia	«	60
Linee guida per la profilassi del tromboembolismo venoso in chirurgia ginecologica e ostetrica	«	64
Ginecologia	«	64
Ostetricia (taglio cesareo)	«	66
Bibliografia	«	66
Linee guida per la profilassi del tromboembolismo venoso in urologia	«	69
Bibliografia	«	71
Linee guida per la profilassi del tromboembolismo venoso in chirurgia vascolare	«	74
Bibliografia	«	75
Linee guida per la profilassi del tromboembolismo venoso in neurochirurgia	«	78
Bibliografia	«	80
Linee guida per la profilassi del tromboembolismo venoso in cardiocirurgia	«	81
Bibliografia	«	82
Linee guida profilassi del tromboembolismo venoso in Unità di Terapia Intensiva	«	83
Difficoltà specifiche	«	84
Stratificazione del rischio	«	86
Come implementare la profilassi? Modelli procedurali suggeriti	«	87
Bibliografia	«	88

Profilassi del tromboembolismo venoso nei pazienti ospedalizzati

Introduzione

La malattia tromboembolica venosa o tromboembolismo venoso (TEV) è una delle patologie più comuni del sistema circolatorio. Nei paesi occidentali si calcola sia la terza malattia cardiovascolare più frequente dopo la cardiopatia ischemica e l'ictus, con un caso ogni 1.000 abitanti per anno. Il TEV prende origine da un trombosi venosa profonda (TVP), quando, all'interno di una vena profonda, generalmente del polpaccio, si forma un iniziale aggregato di piastrine cementato dalla fibrina, ovvero un trombo. Il distacco di frammenti dal trombo determina la formazione di emboli che, tramite le vie venose, possono raggiungere le camere destre del cuore e fermarsi nel circolo polmonare, là dove la sezione del vaso è inferiore alla dimensione dell'embolo. Si realizza, così, la temuta complicanza della trombosi venosa, ovvero l'embolia polmonare (EP), con quadri clinici di gravità diversa, in rapporto alla percentuale di letto polmonare che viene ostruito improvvisamente dal materiale embolico. Quando l'impegno del letto polmonare è massivo, l'evoluzione clinica può essere la morte improvvisa. Nella grande maggioranza dei casi (90%) l'EP è causata da una TVP. I quadri clinici principali della malattia tromboembolica venosa sono, dunque, la trombosi venosa profonda e l'embolia polmonare. In una buona parte dei casi, la prima è clinicamente silente e la morte improvvisa per embolia polmonare può essere la prima e unica manifestazione del TEV.

Dati sulla prevalenza del TEV negli ospedali toscani

Il Centro Gestione del Rischio Clinico ha affrontato la tematica della profilassi tromboembolica a seguito di alcuni eventi sentinella avvenuti nella regione Toscana in questi ultimi anni. Il fenomeno è monitorato utilizzando uno specifico indicatore messo a punto dalla Agency for Research and Healthcare Quality statunitense (2007) e proposto dall'OCSE (Millar 2004): si tratta di un tasso di occorrenza calcolato sulla base di un algoritmo che utilizza come fonte di dati le schede di dimissione ospedaliera (**tabella 1** a pagina 10).

Tra i vari *patient safety indicators* oggi disponibili è risultato essere uno dei più affidabili. In questi ultimi due anni si può notare un *trend* in miglioramento in alcune aziende sanitarie (**figura 1** a pagina 11): è da sottolineare, anche se gli effetti devono essere valutati in un periodo di tempo più lungo, che, in tale periodo, è stata svolta in Toscana una campagna di informazione sul rischio tromboembolico in ortopedia. Sono stati messi a disposizione degli operatori sanitari strumenti per la valutazione del rischio e l'individuazione delle terapie più appropriate.

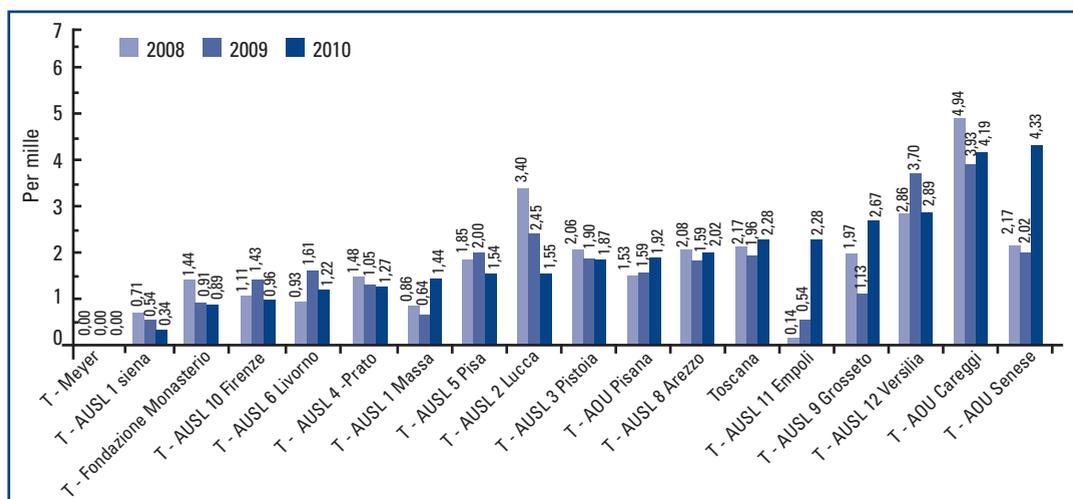
In base agli indirizzi del Centro Gestione del Rischio Clinico, quando il valore dell'indicatore si attesta molto al di sopra o al di sotto della media regionale, gli operatori sanitari sono invitati a promuovere *audit* clinici di approfondimento (**tabella 2** a pagina 11). La tabella non deve quindi essere utilizzata per confrontare tra loro le aziende (operazione che non sarebbe corretta meto-

Tabella 1. Modalità di calcolo dell'indicatore sull'embolia polmonare o trombosi venosa postchirurgica (AHRQ, 2004).

definizione:	casi di trombosi venosa profonda o embolia polmonare per 1.000 dimessi con DRG chirurgico
numeratore:	n° dimessi con trombosi venosa profonda o embolia polmonare in diagnosi secondaria
denominatore:	n° dimessi con DRG chirurgico
formula matematica:	$\frac{\text{n° dimessi con embolia polmonare e/o trombosi venosa profonda in diagnosi secondaria} \times 1.000}{\text{n° dimessi con DRG chirurgico}}$
note per l'elaborazione:	<p>codifiche ICD9-CM:</p> <ul style="list-style-type: none"> • embolia polmonare: 415.11; 415.19 • trombosi venosa profonda: 451.11; 451.19; 451.2; 451.81; 451.9; 453.8; 453.9 <p>sono esclusi:</p> <ul style="list-style-type: none"> - i dimessi con diagnosi principale di embolia polmonare o trombosi venosa profonda; - i dimessi appartenenti alla MDC 14; - i pazienti con procedura principale di "interruzione della vena cava" (codice di procedura: 38.7), quando questa è l'unica procedura effettuata; - i pazienti con procedura secondaria di "interruzione della vena cava" (codice di procedura: 38.7), quando questa procedura viene eseguita il giorno stesso o il precedente dell'intervento principale.
fonte:	Sistema Informativo Regionale - Flusso SDO; si fa riferimento all'indicatore utilizzato dall'Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) - Patient Safety Indicators: PSI 12 Postoperative pulmonary embolism or deep vein thrombosis
parametro di riferimento:	media regionale
significato:	l'indicatore intende identificare i casi di trombosi venosa profonda/embolia polmonare insorti in pazienti sottoposti a intervento chirurgico; è utile per valutare l'efficacia (appropriatezza, tempestività, durata) della prevenzione di malattia tromboembolica del paziente chirurgico.

dologicamente, anche per la differente tipologia di pazienti curati dalla aziende sanitarie rispetto a quelle ospedaliero-universitarie), ma per analizzare e verificare sul campo le situazioni che si posizionano al di fuori della media regionale. La letteratura scientifica fornisce oggi ampia documentazione delle prove di efficacia della profilassi tromboembolica, quando è attuata in modo appropriato (Shojania 2001).

In tabella 2 (a pagina 11) è riportato, limitatamente al 2010, il numero di casi di trombosi venosa profonda o embolia polmonare per 1.000 pazienti dimessi con DRG chirurgico per l'intera regione (2,28) e la media dei tassi delle singole aziende sanitarie toscane (1,85).

Figura 1. Andamento dell'indicatore complicitanze tromboemboliche nelle aziende sanitarie toscane dal 2008 al 2010 (dato Laboratorio MeS, 2010).**Tabella 2. Tasso di complicitanze tromboemboliche in pazienti ricoverati con DRG chirurgico nelle Aziende sanitarie toscane nel 2010 (dato Laboratorio MeS, 2010).**

azienda	2010		
	n° dimessi con diagnosi secondaria di trombosi venosa profonda/ embolia polmonare	n° dimessi con DRG chirurgico	casi di trombosi venosa profonda/ embolia polmonare x 1.000 dimessi con DRG chirurgico
ASL 1 MS	15	10.393	1,44
ASL 2 LU	14	9.041	1,55
ASL 3 PT	18	9.610	1,87
ASL 4 PO	10	7.860	1,27
ASL 5 PI	9	5.837	1,54
ASL 6 LI	15	12.336	1,22
ASL 7 SI	2	5.841	0,34
ASL 8 AR	30	14.832	2,02
ASL 9 GR	24	8.989	2,67
ASL 10 FI	15	15.587	0,96
ASL 11 Empoli	19	8.335	2,28
ASL 12 Viareggio	24	8.315	2,89
AOU Pisana	59	30.657	1,92
AOU Senese	57	13.171	4,33
AOU Careggi	129	30.796	4,19
AOU Meyer	0	128	-
Fond. Monasterio	2	2.244	0,89
Regione Toscana	442	193.972	2,28
Media Regione	26	11.410,12	1,85

Rischio di TEV nei pazienti ricoverati in ospedale

La maggior parte dei pazienti ricoverati in ospedale presenta almeno un fattore di rischio per TEV e circa il 40% ne ha tre o più (Anderson 1992). In assenza di profilassi, l'incidenza di TVP oggettivamente documentata nei pazienti ricoverati per patologie mediche o chirurgiche varia dal 10 al 40% e raggiunge il 40-60% nei pazienti sottoposti a interventi di chirurgia ortopedica. La mortalità e la morbosità a breve e lungo termine e i costi correlati al TEV supportano la necessità di misure di profilassi almeno nei pazienti a rischio moderato e alto. Inoltre, numerosi studi clinici hanno dimostrato che la profilassi antitrombotica riduce l'incidenza di TEV e di EP fatale senza associarsi a un incremento significativo del rischio emorragico (Geerts 2008). Ciò nonostante, la profilassi tromboembolica rimane sottoutilizzata, soprattutto in ambito medico (Tapson 2007, Cohen 2008, Gussoni 2009).

Approccio alla profilassi del TEV nel singolo paziente

Vi sono sostanzialmente due modalità di profilassi del TEV.

La prima prevede una profilassi indiscriminata per tutti i pazienti appartenenti a un determinato gruppo di rischio procedurale (per esempio pazienti sottoposti a chirurgia generale oppure a chirurgia ortopedica); la seconda valuta il rischio tromboembolico nel singolo paziente, sulla base sia del rischio associato alla condizione morbosa o alla procedura a cui il paziente stesso è sottoposto sia dei fattori predisponenti individuali.

Il primo approccio è quello raccomandato dall'American College of Chest Physicians (ACCP) in particolare nella formulazione delle ultime linee guida del 2008 sulla profilassi del TEV (Geerts 2008). Diverse sono le ragioni di tale scelta: in primo luogo, sebbene sia riconosciuto il ruolo di un numero sempre crescente di fattori di rischio paziente-specifici nel determinismo del TEV, il principale fattore rimane il motivo per cui il paziente si ricovera, ovvero un intervento chirurgico oppure una patologia medica acuta. Ancora, secondo gli autori, al momento non è possibile identificare con certezza, all'interno dei vari gruppi, le sottopopolazioni di pazienti che non hanno necessità di profilassi antitrombotica. Inoltre, la suddivisione in gruppi di rischio è alla base della maggior parte dei trial clinici sulla prevenzione del TEV, mentre l'approccio individualizzato manca di una rigorosa validazione clinica ed è più complesso e più difficile da attuare, a meno di uno sforzo delle istituzioni nell'implementazione delle strategie di prevenzione.

L'approccio individualizzato alla profilassi del TEV si basa sulla stima del rischio nel singolo paziente. A tale scopo sono stati proposti vari modelli di stratificazione del rischio (Risk Assessment Models, RAM), più o meno complessi, che tengono conto sia delle caratteristiche individuali del paziente (fattori di predisposizione) sia delle condizioni morbose incidenti (fattori di esposizione) (Thromboembolic Risk Factors Consensus Group 1992, Cohen 2005, Kucher 2005).

Mentre nei pazienti chirurgici la stratificazione del rischio individuale di TEV, sia in base al tipo di intervento sia in base ai fattori predisponenti (età, trombofilia nota, neoplasie maligne, storia di TEV), permette di identificare quei pazienti che possono trarre beneficio dalla profilassi antitrombotica e di individuare dosaggio e durata ottimali della profilassi, la stratificazione del rischio

di TEV è senza dubbio più problematica nei pazienti medici. La difficoltà nasce da diversi elementi: in primo luogo, dalla eterogeneità dei pazienti dovuta alla loro complessità (prevalente polipatologia ed età avanzata); in secondo luogo, dalla frequente presenza di un elevato rischio emorragico. Nel paziente medico vi sono poi altre difficoltà intrinseche quali:

- una diagnosi precoce spesso difficile;
- il fatto che i pazienti sono spesso asintomatici per TEV;
- la bassa sensibilità delle tecniche non invasive;
- il fatto che l'EP è spesso il primo segno della trombosi in atto;
- l'ampia diagnosi differenziale.

Inoltre, gli studi clinici condotti su pazienti medici sono meno numerosi rispetto a quelli sui pazienti chirurgici, e i risultati sono spesso non comparabili, a causa dell'eterogeneità nel disegno degli studi e nelle tecniche utilizzate per la diagnosi di TVP. Un modello ideale dovrebbe essere in grado, da un lato, di identificare accuratamente i pazienti a rischio di TEV, inquadrandoli in categorie di rischio in base alle quali stabilire la più adeguata strategia di tromboprofilassi, dall'altro di escludere i pazienti per i quali la profilassi non presenta un rapporto rischio-beneficio favorevole. Inoltre, questi modelli dovrebbero essere basati sulle prove disponibili, adeguatamente validati, nonché semplici da utilizzare nella pratica clinica.

Recentemente, uno di questi modelli, basato su un sistema elettronico di allarme, è stato validato prospetticamente: l'introduzione di tale sistema nella pratica clinica, associata all'educazione continua del personale medico, ha determinato un sostanziale incremento nell'applicazione della profilassi antitrombotica nei pazienti medici ospedalizzati (Kucher 2009).

Linee guida disponibili sulla profilassi del TEV

Esistono in letteratura diverse linee guida in questo settore. In particolare si segnalano i documenti dell'American College of Chest Physicians (Geerts 2008), quelle inglesi del NICE, National Institute for Health and Clinical Excellence (Treasure 2010), quelle del gruppo scozzese SIGN, Scottish Intercollegiate Guidelines Network, del 2002.

E' chiaro che l'applicazione alle realtà italiane delle linee guida internazionali richiede alcuni adattamenti. In Italia si sono resi disponibili nel tempo diversi documenti di raccomandazione come quelli della SIAPAV (2000), della SISET (2003), del CEVEAS di Modena (2009) e di alcune ASL. Fra i prodotti più recenti vanno segnalate le linee guida del Lazio, che, sostanzialmente, utilizzando una metodologia valida, hanno interpretato per la realtà locale le linee guida dell'ACCP versione 2004 (Geerts 2004).

Esistono, quindi, ottimi documenti di riferimento per la prevenzione del TEV, che dovrebbero scoraggiare la creazione di gruppi locali che si cimentino nella costruzione dalle fondamenta di nuove linee guida. Le linee guida del Lazio potrebbero essere prese e direttamente implementate nella realtà toscana, ma si ritiene che questa strada non sia del tutto auspicabile per una serie di caratteristiche del documento laziale:

- copre soltanto i pazienti chirurgici;

- si basa sulla rielaborazione delle linee guida ACCP, un documento nord-americano che è stato prodotto nel 2002-2003 e pubblicato nel 2004, mentre nuove linee guida si sono rese disponibili negli ultimi anni;
- in sintonia con le linee guida ACCP, esso non considera, se non parzialmente, la stratificazione del rischio di TEV del singolo paziente.

Bisogna, d'altronde, ricordare che, nonostante i suoi limiti (essenzialmente la mancata validazione in trial adeguati), l'approccio basato sulla stratificazione del rischio nel singolo paziente è stato seguito in Italia da oltre 10 anni e su di esso esiste un generale consenso, dovuto alla sua capacità di creare una sensibilizzazione e condivisione da parte dei medici.

Si è quindi deciso di costituire un gruppo di coordinamento e una serie di gruppi di lavoro volti alla produzione di un documento toscano che tenga come punti di riferimento maggiori le bozze e l'esperienza maturata in seno al gruppo GRC, le linee guida laziali e tutti i documenti italiani e internazionali reperibili. In particolare, è stato dato particolare peso alle linee guida dell'ACCP del 2008 e a quelle più recenti del NICE. Il gruppo di coordinamento ha curato la ricerca delle fonti, la preparazione della parte generale e l'omogeneizzazione del metodo. I gruppi di specialisti hanno invece preparato una serie di raccomandazioni applicative per i diversi ambiti. Uno sforzo è stato speso anche per dedicare spazio alla stratificazione del rischio emorragico, pur con scarsità di prove chiare.

L'esperienza della Regione Toscana (dicembre 2009)

Nell'ambito di un progetto di sviluppo di strumenti di prevenzione del TEV, promosso dal Centro Gestione Rischio Clinico e Sicurezza dei Pazienti della Regione Toscana, dovevano essere elaborati quattro percorsi: in ortopedia e traumatologia, in medicina interna, in chirurgia generale e in rianimazione. Il primo ha già avuto modo di essere applicato e revisionato, mentre gli altri erano in fase di bozza avanzata al momento della nascita del progetto linee guida.

Profilassi in ortopedia e traumatologia

Il percorso è costituito da due parti. La prima definisce nel dettaglio le attuali conoscenze sul rischio tromboembolico in ortopedia, identifica le raccomandazioni relative agli aspetti sui quali esistono forti prove scientifiche e dà indicazioni sulle aree nelle quali queste sono meno consistenti.

La seconda, che rappresenta l'elemento di maggior rilievo e novità, è una scheda di valutazione semplificata del rischio tromboembolico del paziente, che nasce dall'esperienza, rivisitata, di altre realtà sanitarie italiane. La scheda viene proposta come strumento di semplice utilizzo, in adesione ai principi della medicina basata sulle prove di efficacia, per migliorare la pratica clinica quotidiana, rispondendo ad alcune esigenze:

- identificare il rischio tromboembolico del paziente ortopedico;
- razionalizzare e standardizzare i protocolli di profilassi;
- aiutare il medico nel dosaggio dei farmaci antitrombotici disponibili in commercio, in rapporto alla stratificazione del rischio del singolo paziente.

Profilassi in medicina interna

La bozza del percorso per la prevenzione del TEV è nata da un'esperienza della Federazione delle Associazioni dei Dirigenti Ospedalieri Internisti (FADOI) della Toscana e della Campania (Fontanella 2008). È un protocollo di facile utilizzo che permette di stabilire il rischio individuale (fattori predisponenti + fattore di rischio incidente) e la conseguente profilassi da adottare nel singolo paziente, attraverso la compilazione di una scheda da inserire nella cartella clinica. La scheda di profilassi è stata sperimentata in 23 UO di medicina interna della Toscana per 15 giorni su 1.648 pazienti consecutivi. La scheda è stata inserita nella cartella clinica perché il medico la compilasse all'entrata del paziente in reparto. Non si sono verificate difficoltà nell'utilizzo e nessuno dei partecipanti ha lamentato eccessivo dispendio di tempo.

L'uso della scheda ha fatto riconoscere un 68% di pazienti ricoverati con indicazione per la profilassi farmacologica; il 30% di essi era da considerare ad altissimo rischio, tanto da prevedere l'aggiunta di mezzi fisici di prevenzione. I pazienti erano spesso portatori di molte patologie, tanto che il 40% aveva più di tre fattori di rischio.

I risultati indicano che nella maggioranza dei ricoverati nei reparti di medicina interna della Toscana è indicata una profilassi per il TEV, per via sia dell'età media avanzata, sia della polipatologia di tali pazienti.

Un'adeguata stratificazione del rischio e una conseguente profilassi standardizzata potranno ridurre nel futuro l'incidenza del TEV nel paziente internistico.

Profilassi in chirurgia generale e rianimazione

La bozza sulla chirurgia generale ripercorreva la metodologia del documento di buona pratica sulla profilassi del TEV in ortopedia della GRC ed era stata sviluppata nell'ambito della UO di Chirurgia generale dell'Ospedale di Grosseto (Coratti e Anecchiarico) che già aveva iniziato ad applicarla. E' stata la base per le attuali linee guida in quel settore. Infine, la bozza della profilassi del TEV in rianimazione era basata sui risultati di uno specifico progetto della AOU Careggi (Boddi, Peris, Batacchi) e anch'essa viene già applicata.

Metodi di sviluppo della linea guida

La metodologia per lo sviluppo delle linee guida prevede che prima di intraprendere un nuovo lavoro si verifichi se siano già disponibili linee guida di qualità cui fare riferimento. A tale scopo, sono state identificate la linea guida dell'ACCP, ottava revisione (Geerts 2008) e la linea guida sulla profilassi della tromboembolia postchirurgica della Regione Lazio, come la base di partenza per un lavoro di adattamento e implementazione delle raccomandazioni sulla profilassi della TEV.

Sono poi state identificate le linee guida dello Scottish Intercollegiate Guidelines Network, Prophylaxis of Venous Thromboembolism (SIGN 2002) e del National Institute for Health and Clinical Excellence, Reducing the risk of venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism) in patients admitted to hospital (NICE 2010).

Il presente lavoro costituisce, almeno in parte, ciò che comunemente è definito un processo di

adattamento locale. Le tappe di questo processo ripercorrono prevalentemente quelle previste da un normale lavoro di sviluppo ex novo di una linea guida: la costituzione di un gruppo multidisciplinare e la definizione delle raccomandazioni che rappresentano la fusione fra le sintesi delle prove disponibili e la realtà locale, ovvero l'applicabilità delle raccomandazioni stesse.

Per la costituzione del gruppo di lavoro multidisciplinare, le professionalità da includere sono state individuate sulla base delle linee guida scelte.

Successivamente, facendo riferimento all'elenco di esperti che avevano già positivamente collaborato con i gruppi di lavoro promossi dalla GRC della Regione Toscana, si è proceduto a identificare i coordinatori per i gruppi di Medicina Interna, Chirurgia Generale, Chirurgia Ortopedica e Rianimazione/Medicina di Urgenza. Durante la prima riunione dei coordinatori, sono stati scelti i componenti potenziali da invitare nei singoli gruppi. Questa scelta è stata seguita da una delibera di nomina dei gruppi da parte della Giunta regionale.

Ciascuno dei componenti del gruppo ha partecipato alla redazione del testo complessivamente e con particolare riferimento ai capitoli di sua pertinenza.

Il lavoro si è svolto in sessioni ristrette per ciascun capitolo, consultazioni generali via e-mail e una serie di riunioni plenarie.

Per l'identificazione dei documenti sono state utilizzate la Cochrane Library e MEDLINE; sono inoltre stati visitati e verificati i siti web di società scientifiche nazionali e internazionali del settore della trombosi.

Il gruppo di lavoro ha stabilito di adottare la notazione del livello delle prove e la forza delle raccomandazioni utilizzati dal Sistema Nazionale per le Linee Guida (SNLG) nella versione del 2002.

Adattamento delle linee guida al livello locale

Questo documento vuole essere uno strumento operativo, realizzato insieme ai professionisti del settore, volto a migliorare e omogeneizzare le pratiche di profilassi del TEV a favore dei pazienti assistiti in ambito sia ospedaliero sia territoriale, della Regione Toscana.

La ricerca condotta negli ultimi anni a livello internazionale ha costituito un corpo di conoscenze valide e condivise che consentono di identificare raccomandazioni fruibili per la pratica clinica. D'altra parte, anche se alcune ASL toscane sono dotate di linee guida o protocolli per la profilassi del TEV, non sempre queste coprono tutti gli ambiti.

Si è pertanto ritenuto utile procedere all'adattamento delle raccomandazioni contenute nelle linee guida considerate valide (in particolare in quelle della Regione Lazio) per favorire l'adozione di comportamenti omogenei basati su informazioni aggiornate e coerenti.

Come ben riportato nel documento laziale, questa linea guida contiene indicazioni applicabili a gruppi di pazienti e non intende sostituirsi al giudizio clinico del medico nei confronti del singolo paziente. Nell'esercizio del suo giudizio clinico, il medico può doversi discostare dalle raccomandazioni fornite; tuttavia, ogni decisione contraria o distante dalle attuali raccomandazioni dovrebbe essere documentata e giustificata in cartella clinica. A tal fine, è stato predisposto un apposito spazio nella scheda di valutazione del paziente. Le decisioni inerenti la prevenzione del TEV dovrebbero essere assunte collegialmente dai medici che si occupano del paziente in colla-

borazione con lo staff infermieristico, il cui coinvolgimento è irrinunciabile nell'ambito della profilassi sia farmacologica sia meccanica.

Le procedure per l'implementazione e il monitoraggio della profilassi dovrebbero essere elaborate e formalizzate in appositi documenti aziendali condivisi da tutto il personale coinvolto.

Anche se queste linee guida sono focalizzate esclusivamente sugli aspetti clinici, qualche considerazione riguardante gli aspetti economici è comunque opportuna soprattutto per i casi in cui la scelta della specialità prescritta ad uno specifico paziente può comprendere più alternative caratterizzate da efficacia sovrapponibile. In ambito territoriale, il costo per giornata di profilassi (o terapia) può differire notevolmente tra prodotto e prodotto; si tratta comunque di un'informazione di facile accesso essendo direttamente desumibile dal prezzo nominale del farmaco. In ambito ospedaliero queste differenze possono essere ancor più marcate dato che le gare ospedaliere possono determinare importanti sconti rispetto ai prezzi territoriali con conseguenti scostamenti spesso marcati tra prezzi nominali e prezzi reali; soprattutto in ospedale, si consiglia perciò di ricercare periodicamente i dati analitici sul costo di profilassi/terapia dei singoli agenti allo scopo di impiegare sempre il prodotto più economico scegliendolo tra quelli che mostrano pari efficacia.

I destinatari della linea guida

Sono destinatari di questa linea guida il personale medico e infermieristico dei diversi reparti degli ospedali, tutti i pazienti che si ricoverano in strutture ospedaliere e i loro familiari e anche i responsabili delle direzioni sanitarie e amministrative e delle farmacie che si occupano dell'organizzazione e degli acquisti nelle strutture o nei presidi sanitari in cui gli interventi chirurgici in questione hanno luogo.

Bibliografia

- Agno W et al. Italian Society for Haemostasis and Thrombosis. Prevention of venous thromboembolism in immobilized neurological patients: Guidelines of the Italian Society for Haemostasis and Thrombosis (SISST). *Thromb Res* 2009; 124: e26-31.
- Anderson FA jr et al. The prevalence of risk factors for venous thromboembolism among hospital patients. *Arch Intern Med* 1992; 152: 1660-64.
- Anderson FA jr et al. Risk factor for venous thromboembolism. *Circulation* 2003; 107: S 9-16.
- Azu MC et al. Venous thromboembolic events in pediatric trauma patients: is prophylaxis necessary? *J Trauma* 2005; 59: 1345-49.
- Candrilli SD et al. Effect of injury severity on the incidence and utilization-related outcomes of venous thromboembolism in pediatric trauma inpatients. *Pediatr Crit Care Med* 2009; 10: 554-57.
- CEVEAS- Centro per la valutazione dell'efficacia dell'assistenza sanitaria CEVEAS. Prevenzione del tromboembolismo (TEV) in pazienti non chirurgici (2009) <http://www.ceveas.it/>
- Cohen AT et al. Assessment of venous thromboembolism risk and the benefits of thromboprophylaxis in medical patients. *Thromb Haemost* 2005; 94: 750-59.

- Cohen AT et al. ENDORSE Investigators. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study. *Lancet* 2008; 371: 387-94.
- Department of Health and Human Services Agency for Healthcare Research and Quality. Guide to patient safety indicators. <http://www.qualityindicators.ahrq.gov> March 2003. Version 3.1 (March 12, 2007).
- Di Minno G et al. First Ambulatory Screening On Thromboembolism (FAST) Study Group. The First Ambulatory Screening on Thromboembolism (FAST): a multicentre, cross-sectional, observational study on risk factors for venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 1459-66.
- Fontanella A. Stratificazione del rischio e profilassi nel paziente medico. in Disease management del tromboembolismo venoso: nuovi aspetti di profilassi, diagnosi e terapia. *Italian Journal of Medicine* 2008; 2: S15-20.
- Geerts WH et al. Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy *Chest* 2004; 126: S338-400.
- Geerts WH et al. American College of Chest Physicians. Prevention of Venous Thromboembolism. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133: S381-454.
- Gussoni G et al. GEMINI Study Group. In-hospital symptomatic venous thromboembolism and antithrombotic prophylaxis in Internal Medicine. *Thromb Haemost* 2009; 101: 893-901.
- Hanson SJ et al. Incidence and risk factors for venous thromboembolism in critically ill children after trauma. *J Trauma* 2010; 68: 52-56.
- Hirsh J et al. Heparin and low-molecular-weight heparin: the Seventh ACCP Conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 2004; 126: S188-203.
- Hull RD et al. EXCLAIM (Extended Prophylaxis for Venous ThromboEmbolism in Acutely Ill Medical Patients With Prolonged Immobilization) study. Extended-duration venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill medical patients with recently reduced mobility: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2010; 153: 8-18.
- Imberti D et al. Pharmacodynamics of low molecular weight heparin in patients undergoing bariatric surgery: a prospective, randomised study comparing two doses of parnaparin (BAFLUX study). *Thromb Res* 2009; 124: 667-71.
- Kucher N et al. Electronic alerts to prevent venous thromboembolism among hospitalized patients. *N Engl J Med* 2005; 352: 969-977.
- Kucher N et al. Physician compliance with advanced electronic alerts for preventing venous thromboembolism among hospitalized medical patients. *J Thromb Haemost* 2009; 7: 1291-96.
- Mahé I et al. Tinzaparin and enoxaparin given at prophylactic dose for eight days in medical elderly patients with impaired renal function: a comparative pharmacokinetic study. *Thromb Haemost* 2007; 97: 581-86.
- Millar J and the members of the OECD patient safety. Panel selecting indicators for patient safety at the health systems level in OECD countries. *OECD Health Technical Papers n. 18, 2004.* JT00172762 www.oecd.org/els/health/technicalpapers.
- National Collaborating Centre for Acute Care 2010. Reducing the risk of venous

- thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism) in patients admitted to hospital. <http://guidance.nice.org.uk/CG92>
- Samama MM et al. An Electronic tool for venous thromboembolism prevention in medical and surgery patients. *Haematologica* 2006; 91: 64-70.
- Shojania KG et al. Making Health Care Safer. A critical analysis of patient safety practices. Evidence Report/Technology Assessment No. 43 (Prepared by the University of California at San Francisco–Stanford Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-97-0013), AHRQ Publication No. 01-E058, Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. July 2001.
- SIAPAV, SISET, SIDV-GIUV, CIF. Linee guida per la diagnosi ed il trattamento della trombosi venosa profonda. *Minerva Cardioangiol.* 2000; 48: 197-275.
- SIGN- Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Prophylaxis of venous thromboembolism. October 2002.
- Tapson VF et al. IMPROVE Investigator. Venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill hospitalized medical patients: findings from the International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism. *Chest* 2007; 132: 936-45.
- The Intensive Care Society. Guidelines for Venous Thromboprophylaxis in Critical Care. The Intensive Care Society Standards and Guidelines, 2008.[http:// www.ics.ac.uk/](http://www.ics.ac.uk/)
- Treasure T et al. NICE guidance on reducing the risk of venous thromboembolism in patients admitted to hospital. *J R Soc Med* 2010; 103: 210-21.
- Thromboembolic Risk Factors (THRIFT) Consensus Group. Risk of and prophylaxis for venous thromboembolism in hospital patients. *BMJ* 1992; 305: 567-74.

La valutazione del rischio tromboembolico individuale

Il rischio tromboembolico venoso nel paziente ricoverato risulta dalla somma di fattori predisponenti individuali e di fattori legati all'evento, classificabili in base alla causa di ricovero.

La conoscenza di specifici fattori di rischio in pazienti da sottoporre a procedure diagnostiche e terapeutiche di natura chirurgica o che si ricoverano in reparti medici, costituisce la base per un'appropriate profilassi della malattia tromboembolica venosa.

Fattori di rischio individuali

Si è deciso di utilizzare un'unica stratificazione del rischio per i fattori individuali, riservando a ogni branca specialistica la definizione dei fattori legati al motivo di ospedalizzazione.

I fattori di rischio sono stati graduati in base al loro peso rilevato in letteratura (Anderson 2003, Di Minno 2005, Samama 2006) e suddivisi in quelli di alto grado e in quelli di grado lieve-moderato.

I fattori di alto grado presentano tutti un OR fra 2 e 9 e a ciascuno è stato attribuito arbitrariamente il punteggio di 2:

- storia personale di TEV;
- trombofilia congenita (deficit di antitrombina, proteina C, proteina S, omozigosi per fattore V Leiden o protrombina G20210A o doppia eterozigosi);
- sindrome da anticorpi antifosfolipidi;
- emiplegia o paraplegia da danno neurologico;
- cancro in fase attiva;
- sindrome mieloproliferativa;
- chemioterapia o radioterapia;
- insufficienza respiratoria con NIV (ventilazione non invasiva);
- scompenso cardiaco classe NYHA III/IV;
- sepsi;
- gravidanza o puerperio (<6 settimane dal parto).

Ai fattori di basso-medio grado che hanno un OR <2 è stato attribuito un punteggio di 1:

- storia familiare di TEV;
- obesità (IMC >30);
- uso di pillola contraccettiva o terapia ormonale sostitutiva post-menopausa (già dal primo mese di assunzione e per 30 giorni dalla sospensione);
- trombofilia congenita eterozigote (eterozigosi per fattore V Leiden o protrombina G20210A);
- varici importanti (insufficienza venosa cronica);
- malattia infiammatoria cronica intestinale;
- insufficienza respiratoria o BPCO riacutizzata;

- presenza di CVC;
- sindrome nefrosica;
- recente (<1 mese) chirurgia e/o trauma;
- infarto miocardio acuto;
- malattia infettiva acuta.

Per quanto riguarda l'ipomobilità, si è considerata solo l'immobilità totale >3 giorni, attribuendole un punteggio di 1,5 (Hull 2010).

Per l'età, è stato considerato che il rischio aumenta a partire dai 40 anni e tende a raddoppiare per ogni successiva decade (Anderson 2003). Pertanto è stato attribuito il punteggio di 0,5 per l'età fra 40-60 anni, 1 per l'età fra 60-75 anni, 1,5 per l'età >75 anni (Di Minno 2005).

Raccomandazione

Al momento del ricovero in ospedale, di ogni paziente deve essere valutato il rischio tromboembolico venoso (prova VI A)

I mezzi di profilassi del tromboembolismo venoso

Misure generali

Nei pazienti immobilizzati, la stasi venosa può essere contrastata incoraggiando l'esecuzione di alcuni esercizi degli arti inferiori. L'emoconcentrazione aumenta la viscosità del sangue e nei pazienti immobilizzati contribuisce a ridurre la velocità del flusso ematico soprattutto nelle vene profonde. Tuttavia, non ci sono sufficienti prove sul bilancio rischi/benefici dell'emodiluizione o dei salassi (con eccezione per la policitemia primaria).

Raccomandazioni

- **È necessario incoraggiare la mobilizzazione precoce dei pazienti anche attraverso esercizi per gli arti inferiori (prova VI A).**
- **Nei pazienti immobilizzati è necessario assicurare un'adeguata idratazione (prova VI B).**

Metodi meccanici

Calze elastiche a compressione graduata (CCG)

Sono efficaci per la profilassi della TEV nei pazienti a rischio con controindicazione assoluta alla profilassi farmacologica per alto rischio emorragico.

Nei pazienti chirurgici, le CCG possono essere usate in combinazione con la profilassi farmacologica o con la compressione pneumatica intermittente, allo scopo di ridurre l'incidenza di TVP. Meno nota è l'utilità delle CCG nei pazienti medici e in particolare è stata dimostrata la loro inefficacia nei pazienti con ictus ischemico acuto.

Le CCG devono essere mantenute almeno fino alla dimissione (o comunque fino alla completa mobilitazione del paziente).

Sono controindicazioni al loro impiego:

- arteriopatie periferiche degli arti inferiori;
- neuropatie periferiche;
- deformità degli arti inferiori;
- dermatiti.

Le precauzioni da adottare nel loro impiego sono:

- scegliere una taglia appropriata;
- calzare con cura seguendo il giusto verso;
- controllare quotidianamente la circonferenza della gamba;
- non ripiegare sulla gamba;
- togliere quotidianamente per un tempo non superiore ai 30 minuti.

Raccomandazioni

- **Le CCG sono indicate per la profilassi dei pazienti chirurgici con controindicazione assoluta a profilassi farmacologica per alto rischio emorragico (prova I A).**
- **Nei pazienti chirurgici le CCG possono essere utilizzate in combinazione con la profilassi farmacologica allo scopo di ridurre l'incidenza di TVP (prova I A).**
- **L'uso delle CCG è indicato anche nei pazienti ricoverati in terapia intensiva e nei pazienti classificabili ad altissimo rischio di TVP indipendentemente dalla patologia associata (prova VI A).**

Compressione pneumatica intermittente (CPI)

La CPI consiste nell'applicazione di un manicotto gonfiabile che comprime ritmicamente i muscoli del polpaccio o della coscia. Gli strumenti di compressione sono solitamente applicati prima, durante o dopo l'intervento chirurgico (insieme o senza CCG) e sono mantenuti fino alla mobilitazione del paziente. Questa procedura può essere mal tollerata dal paziente per il fastidio provocato dalla compressione a intermittenza.

Gli studi sulla CPI per la prevenzione della TVP in pazienti sia ortopedici sia chirurgici hanno mostrato una riduzione del rischio relativo, mentre minori prove sono disponibili per i pazienti medici. Gli studi osservazionali hanno confermato la riduzione della riospedalizzazione per TEV in seguito a chirurgia dell'anca in elezione. Uno studio randomizzato controllato ha mostrato che l'uso combinato di CPI ed eparine non frazionate riduce il rischio di EP nei pazienti sottoposti a chirurgia cardiaca dal 4% all'1,5%. L'impiego della CPI, dovrebbe essere preceduto da uno studio ecodoppler venoso degli arti inferiori, al fine di escludere TVP subclinica e asintomatica.

I metodi meccanici possono essere preferibili per i pazienti a rischio di emorragia o quando si può configurare un rischio nella profilassi farmacologica o non ne sia chiaro il beneficio. I dispositivi meccanici sono controindicati nei pazienti a rischio di lesioni cutanee e/o patologie ischemiche delle gambe e neuropatia periferica. Inoltre, se usati impropriamente, possono essere veicolo di infezione fra pazienti.

Raccomandazione

La CPI è indicata nella profilassi della TVP nei pazienti chirurgici e in quelli ricoverati in terapia intensiva (prova I A).

Metodi Farmacologici

Sebbene sia giustificato l'uso dell'eparina non frazionata (ENF), salvo che in chirurgia ortopedica maggiore, in linea generale sono da preferire le eparine a basso peso molecolare (EBPM) per il minor rischio di piastrinopenia da eparina e per la più vantaggiosa somministrazione (un'iniezione invece che due o tre al giorno). Questo gruppo di studio ha deciso di non proporre l'ENF nelle strategie di prevenzione annesse alle schede per i pazienti medici e chirurgici.

Eparine a basso peso molecolare e fondaparinux

Caratteristica delle EBPM è quella di avere un'attività anti-fattore Xa maggiore dell'attività anti-trombinica (4:1, rispetto a 1:1 dell'ENF). Questa proprietà, in teoria, è molto favorevole per l'attività di profilassi, perché l'inibizione di una molecola di fattore Xa porta alla mancata generazione di 50 molecole di trombina. Non è necessario il monitoraggio di laboratorio. Il picco di attività anti-fattore Xa si raggiunge dopo 4 ore dalla somministrazione.

In chirurgia generale non esistono studi consolidati che abbiano verificato l'efficacia di un inizio postoperatorio rispetto al classico inizio preoperatorio della profilassi. Va peraltro precisato che, in base alla letteratura disponibile, bemiparina, unica fra le EBPM disponibili in Italia, prevede in scheda tecnica la possibilità di un inizio postoperatorio.

Il fondaparinux, inibitore selettivo del fattore Xa, è un pentasaccaride sintetico contenente unicamente le 5 unità saccaridiche capaci di interagire con l'antitrombina per ottenere un'inibizione ottimale del fattore Xa. Non si lega alle proteine plasmatiche e induce raramente trombocitopenia da eparina (HIT)*. Ha una lunga emivita (17-20 ore) ed è eliminato interamente per via renale. Lo si somministra sottocute una sola volta al giorno e la prima somministrazione deve essere in fase postoperatoria (6-8 h dopo la fine dell'intervento, anche se un recente studio condotto in pazienti sottoposti a intervento di chirurgia ortopedica maggiore ha dimostrato la sua efficacia anche se iniziato più tardi, entro 24 ore dalla fine dell'intervento).

E' attualmente indicato nella profilassi in medicina interna, chirurgia addominale maggiore (in specie oncologica ad alto rischio) e in chirurgia ortopedica maggiore.

Nuovi anticoagulanti orali (NAO)

Hanno dimostrato di essere efficaci e sicuri nella prevenzione del TEV in chirurgia elettiva protesica di anca e ginocchio. In particolare, rivaroxaban ha dimostrato maggiore efficacia rispetto

* Negli studi clinici, l'incidenza di trombocitopenia è stata simile nei due gruppi dei pazienti trattati con fondaparinux e con enoxaparina (circa 3%). A sviluppare anticorpi antieparina sono stati rispettivamente il 4,3% e il 3,3% (FDA - Center for drug evaluation and research "Application number 21-345- fondaparinux - Memorandum" 19 July 2001). Con fondaparinux sono invece del tutto occasionali (pochi casi descritti in letteratura) le complicanze trombotiche della HIT.

alle EBPM, con una sicurezza sovrapponibile; dabigatran è risultato essere non inferiore alle EBPM in termini sia di efficacia sia di sicurezza. Peraltro, non esistono confronti diretti fra i due farmaci che consentano di stabilire con certezza una loro diversa efficacia e sicurezza. Non esistono prove in letteratura relative all'impiego dei NAO in pazienti sottoposti a intervento per frattura di collo di femore e nella profilassi prolungata dopo protesi di ginocchio; inoltre, l'esperienza nei pazienti fragili è limitata.

Per il dabigatran non sono disponibili in letteratura dati relativi a pazienti sottoposti ad anestesia con catetere peridurale inserito a scopo analgesico. Un'analisi successiva alla pubblicazione degli studi di registrazione del rivaroxaban ne ha evidenziato la sicurezza in pazienti sottoposti ad anestesia neurassiale.

Altri farmaci

L'aspirina non deve essere utilizzata come profilassi anti-TEV, come del resto è esplicitato dalla scheda tecnica e dalle linee guida.

I dicumarolici (TAO) non dovrebbero essere utilizzati in quanto difficili da gestire e da mantenere in un range di anticoagulazione terapeutico (INR compreso tra 2 e 3).

Dosaggi dei farmaci antitrombotici

In pazienti ad alto e altissimo rischio di TEV e limitatamente alle indicazioni da scheda tecnica:

- dalteparina 5.000 U sc 8-12 ore prima dell'intervento, 12 ore dopo l'intervento e poi una volta al dì; oppure, in chirurgia ortopedica maggiore, 2.500 U 1-2 ore prima e 2.500 U 8-12 ore dopo l'intervento, quindi 5.000 U/dì; oppure, solo per la chirurgia d'anca, 2.500 U 4-8 ore dopo l'intervento, quindi 5.000 U/dì;
- enoxaparina: 4.000 U sc 12 ore prima dell'intervento, 12 ore dopo l'intervento e poi una volta al dì;
- nadroparina: in chirurgia ortopedica maggiore, 38 U/kg 12 ore prima dell'intervento e 12 ore dopo, 38 U/kg ogni 24 ore nei tre giorni successivi l'intervento, incrementando quindi la dose a 57 U/kg/dì; in altri pazienti ad alto rischio: peso <50 kg 2.850 UI (0,3 ml) sc 12 ore prima dell'intervento, 12 ore dopo l'intervento e poi una volta al dì; peso 50-70 kg 3.800 UI (0,4 ml) con le stesse modalità; peso >70 kg 5.700 UI (0,6 ml) con le stesse modalità;
- parnaparina 4.250 U (0,4 ml) sc 12 ore prima dell'intervento, 12 ore dopo l'intervento e poi una volta al dì;
- reviparina 4.200 U sc 12 ore prima dell'intervento, 12 ore dopo l'intervento e poi una volta al dì;
- bemiparina 3.500 U sc iniziando 2 ore prima o 6 ore dopo l'intervento e poi una volta al dì;
- fondaparinux 2,5 mg sc 6-24 ore dopo l'intervento e poi una volta al dì;
- dabigatran, 110 mg po 1-4 ore dopo l'intervento e poi 220 mg po una volta al dì; in pazienti fragili (età >75 anni, *clearance* della creatinina 30-50 ml/min) e in pazienti in terapia con amiodarone, chinidina e verapamil è raccomandato il dosaggio giornaliero di 150 mg (75 mg x 2);
- rivaroxaban, 10 mg po 6-10 ore dopo l'intervento e poi una volta al dì.

Nei pazienti non chirurgici si deve prescrivere il dosaggio di mantenimento della chirurgia sopra indicato.

In pazienti a rischio moderato TEV e limitatamente alle indicazioni da scheda tecnica:

- dalteparina 2.500 U sc 1-2 ore prima dell'intervento e una volta al dì dopo l'intervento;
- enoxaparina 2.000 U sc una volta al dì iniziando 12 ore prima dell'intervento;
- nadroparina 2.850 U (0,3 ml) sc 2-4 ore prima dell'intervento e una volta al dì dopo l'intervento;
- parnaparina 3.200 U (0,3 ml) sc 2 ore prima dell'intervento e una volta al dì dopo l'intervento;
- reviparina 1.750 U sc 2 ore prima dell'intervento e una volta al dì dopo l'intervento;
- bemiparina 2.500 U sc 6 ore dopo l'intervento e poi una volta al dì.

Nei pazienti medici si applica la dose dell'alto rischio.

Considerazioni sull'inizio preoperatorio della profilassi con eparina nei pazienti a rischio non elevato di TEV

Anche se le schede tecniche (AIC) prevedono l'inizio del trattamento eparinico nell'immediato preoperatorio, laddove si usino le dosi più basse di eparina indicate nei pazienti a rischio moderato di TEV, il gruppo di lavoro raccomanda, anche in linea con recenti riferimenti di letteratura (Gogarten 2010), che la somministrazione di eparina inizi 8-12 ore dopo l'intervento, sconsigliando la dose preoperatoria, perché l'inizio dell'intervento verrebbe a coincidere con il picco plasmatico dell'attività eparinica.

La valutazione del rischio emorragico in pazienti che devono eseguire la profilassi farmacologica del tromboembolismo venoso

La profilassi farmacologica del tromboembolismo venoso è basata sull'uso di anticoagulanti che trovano limitazione al loro impiego nei pazienti con aumento del rischio emorragico, nei quali, cioè, un'inibizione dei meccanismi fisiologicamente preposti al controllo della formazione del trombo potrebbe innescare un sanguinamento o aggravare un sanguinamento già in atto.

A fronte di una stratificazione sempre più precisa e individuale del rischio trombotico, la definizione del rischio emorragico, anche nelle ultime linee guida (ACCP, NICE, Intensive Care), è lasciata a "suggerimenti". Sono infatti indicazioni empiriche, termine usato nel testo delle linee guida di Intensive Care, non basate su dati ottenuti in trial clinici, per le quali non è possibile precisare il grado della prova.

Le controindicazioni all'uso di una profilassi farmacologica del TEV sono riportate come assolute o relative, ma anche sulla definizione di quelle assolute ci sono discordanze fra le indicazioni riportate nelle diverse linee guida. Per esempio, per le linee guida NICE un numero di piastrine <20.000/uL è una controindicazione assoluta, mentre per le linee guida di Intensive Care il cut-off di controindicazione assoluta per piastrinopenia si innalza a <50.000/uL.

Ancora più incerte sono le indicazioni per l'uso della profilassi farmacologica per il TEV nei pazienti con ictus emorragico e/o ischemico. Secondo le linee guida di Intensive Care, l'indicazione è di attendere 2 settimane dopo l'evento ischemico e/o emorragico prima di iniziare la profilassi farmacologica per TEV, mentre in accordo con le linee guida della Società Italiana per lo Studio dell'Emostasi e della Trombosi (Ageno 2009) in pazienti con ictus ischemico la profilassi farma-

cologica va iniziata a non più di 48 ore dall'evento, dato l'elevatissimo rischio di TEV. Per i pazienti con ictus emorragico l'indicazione non è definita in criteri temporali precisi, per la necessità di valutare l'andamento del rischio emorragico su dati clinici e strumentali.

Nelle schede tecniche (AIC) dei farmaci utilizzati nella profilassi del TEV (eparine a basso peso molecolare e fondaparinux) sono riportate controindicazioni assolute e avvertenze all'uso non omogenee. E' tuttavia da sottolineare che anche nelle schede sono utilizzati termini generici tipo "sanguinamenti clinicamente rilevanti" o "lesioni organiche a rischio di sanguinamento", per cui la decisione di iniziare o meno la profilassi si basa comunque su una valutazione individuale del rapporto rischio emorragico/rischio trombotico.

Controindicazioni assolute

- **Transitorie:**

- sanguinamenti in atto (cerebrale e/o gastrointestinale e/o genito-urinario);
- piastrinopenia ($<20.000/\mu\text{L}$);
- interventi neurochirurgici o chirurgia oculare;
- puntura lombare, anestesia lombare o epidurale nelle 4 h precedenti o prevista nelle 12 ore successive alla somministrazione.

Per piastrinopenie fra 20.000 e 50.000/ μL è indicata la valutazione individuale del rapporto rischio emorragico/rischio trombotico.

- **Permanenti:**

- coagulopatie congenite non trattate (NICE 2010) (emofilia e malattia di von Willebrand grave).

A proposito del rischio emorragico correlato alle procedure, le linee guida di Intensive Care suggeriscono di somministrare la profilassi farmacologica per TEV sempre la sera dopo le h 18, in quanto gran parte delle procedure interventistiche a rischio emorragico vengono eseguite al mattino o nelle prime ore del pomeriggio. Utilizzando questo orario si limita sia il rischio emorragico procedura-correlato sia il numero di dosi di anticoagulante da somministrare.

Controindicazioni relative

Vanno valutate caso per caso:

- coagulopatie acquisite (insufficienza epatica nella quale un aumento INR $>1,5$ si può combinare con piastrinopenia);
- metastasi cerebrali o angiomi cerebrali a rischio sanguinamento (in rapporto al risultato di esami morfologici II livello, come angioTAC o RM);
- ictus emorragico/ischemico;
- emorragie gastriche e/o genito-urinarie o oculari nei 14 gg precedenti;
- ipertensione arteriosa III grado (230/120 mmHg) (NICE 2010);
- endocardite infettiva acuta (a eccezione di quelle relative a protesi meccaniche).

Quando una controindicazione è transitoria, la profilassi antitrombotica dovrà essere indicata, al persistere del rischio trombotico, non appena il rischio emorragico è controllato.

Dai dati attualmente disponibili, i suggerimenti che si possono trarre sono solo di indirizzo: è buo-

na pratica clinica valutare volta per volta la posizione della bilancia rischio/beneficio. In tutti i pazienti che necessitano di profilassi farmacologica antitrombotica la valutazione del rischio trombotico deve essere sempre accompagnata alla valutazione del rischio emorragico. La valutazione deve essere clinico anamnestica, volta a identificare coagulopatie acquisite e/o congenite, sanguinamenti recenti, interventi chirurgici e/o procedure a rischio già programmate, nonché di laboratorio.

Esami ematochimici essenziali per la valutazione del rischio emorragico sono:

- emocromo, per determinazione di:
 - a) numero piastrine
 - b) valore emoglobina (valori <10g/dL o inferiori possono indurre il sospetto di sanguinamento in atto o recente, soprattutto se gli eritrociti sono microcitici e ipocromici)
- assetto coagulativo per determinazione di:
 - tempo di protrombina (PT)
 - tempo di tromboplastina parziale attivato (aPTT)
 - livelli plasmatici di fibrinogeno

Raccomandazioni

- **In tutti i pazienti che necessitano di profilassi farmacologica antitrombotica, la valutazione del rischio trombotico deve essere sempre accompagnata alla valutazione del rischio emorragico, identificando le controindicazioni assolute (permanenti o temporanee) e relative (prova VI A).**
- **Nei pazienti nei quali la profilassi farmacologica non può essere effettuata, deve essere applicata la profilassi meccanica con calze elastiche a compressione graduata e/o compressione pneumatica intermittente (prova I A).**
- **Quando la controindicazione è “transitoria”, la profilassi antitrombotica farmacologica dovrà essere iniziata, se persiste il rischio trombotico, non appena il rischio emorragico è controllato (prova I A).**

La profilassi antitromboembolica nel paziente con insufficienza renale

I pazienti con insufficienza renale sono ad aumentato rischio sia trombotico sia emorragico, la cui entità è diversa in rapporto alla patologia di base, al trattamento dialitico, alla somministrazione di eritropoietina e di altri farmaci e alla comorbidità.

E' necessario che sia appurata un'eventuale insufficienza renale in tutti i pazienti ricoverati. A tal fine, la *clearance* della creatinina è più affidabile della creatininemia. Esistono formule per calcolare la *clearance* dalla creatinina considerando l'età, il peso e il sesso del paziente.

Una di queste è la formula di Cockcroft e Gault: $(140 - \text{età}) \times \text{peso in Kg} / (72 \times \text{creatininemia in mg/dl}) \times 0,85$ (se donna) (<http://www.kidney.org/kls/professionals/>).

Le eparine e il fondaparinux (ma anche rivaroxaban e dabigatran) sono eliminati soprattutto per via renale; nei pazienti con insufficienza renale trattati con tali farmaci esiste, quindi, un perico-

lo di accumulo, con conseguente aumento del rischio emorragico. Questo può essere particolarmente rilevante negli anziani, nei diabetici e nei pazienti con altri fattori di rischio emorragico. Il rischio è rilevante soprattutto per le dosi terapeutiche, mentre è minore per i dosaggi a scopo profilattico, per il quale le EBPM vengono usate abitualmente nei reparti di nefrologia e dialisi. Il rischio di accumulo riguarda tutte le EBPM, ma in misura diversa fra le varie eparine, in relazione alla distribuzione della lunghezza delle catene polisaccaridiche.

E' stato riportato un possibile accumulo per l'enoaparina usata al dosaggio di 40 mg una volta al di per più di 8 giorni in pazienti di età >70 anni con *clearance* della creatinina compresa fra 20 e 50 ml/min (Mahé 2007). La determinazione dei valori di attività anti-fattore Xa non ha evidenziato rischio di accumulo per la dalteparina somministrata alla dose di 5.000 UI una volta al di in pazienti con insufficienza renale cronica e *clearance* della creatinina calcolata <30 ml/min (Cook 2008).

Di prassi, va riservata attenzione ai pazienti con insufficienza renale moderata (*clearance* 30-50 ml/min), mentre le decisioni sui pazienti con insufficienza renale grave (*clearance* <30 ml/min) devono essere prese su base individuale.

Con le EBPM a dosi profilattiche non è stata rilevata una differenza nel picco di attività anti-fattore Xa in pazienti con diversi gradi di insufficienza renale. Esiste una blanda correlazione dell'attività anti-fattore Xa con la *clearance*, ma non con il rischio emorragico. La maggior parte degli studi che hanno dato questi risultati relativamente rassicuranti, ha valutato pazienti con tempi di trattamento dell'ordine di 7 giorni, mentre poco è noto circa trattamenti prolungati. L'opinione generale, comunque, è che fino a 20 giorni (o forse 30) di profilassi possono essere utilizzati gli schemi usuali.

L'uso di EBPM non è controindicato per *clearance* della creatinina <30 ml/min, ma è ragionevole proporre un'attenta sorveglianza clinica o un adattamento posologico con scelta su base individuale che deve tener conto anche della durata del trattamento. Si consiglia, comunque, di controllare la scheda tecnica delle singole preparazioni.

L'uso di fondaparinux e dabigatran è controindicato per *clearance* della creatinina rispettivamente <20 e <30 ml/min in base alla scheda tecnica. Nei pazienti con *clearance* fra 20 e 50 ml/min, la scheda tecnica di fondaparinux consiglia di utilizzare la dose di 1,5 mg/di. Nei pazienti con *clearance* della creatinina fra 30 e 50 ml/min la scheda tecnica di dabigatran suggerisce la dose di 75 mg due volte al giorno. Nei pazienti con *clearance* della creatinina <30 ml/min, i livelli plasmatici di rivaroxaban possono aumentare in misura significativa; ciò può aumentare il rischio emorragico. La scheda tecnica sconsiglia l'uso di rivaroxaban in pazienti con *clearance* della creatinina <15 ml/min, mentre suggerisce un uso prudente nei pazienti con *clearance* della creatinina 15-29 ml/min.

Cautela è suggerita anche nei pazienti con insufficienza renale moderata (*clearance* della creatinina 30-49 ml/min) trattati contemporaneamente con farmaci che inducono un aumento delle concentrazioni plasmatiche di rivaroxaban.

I pazienti con insufficienza renale da sottoporre a chirurgia richiedono sempre una valutazione su base individuale di rischi e benefici attesi dai diversi farmaci. La disponibilità nell'ospedale di un Servizio di Emostasi e Trombosi in grado di misurare l'attività anti-fattore Xa è un elemento determinante nelle scelte terapeutiche.

Le linee guida dell'ACCP non forniscono dati chiari sulla gestione di questi pazienti, ma raccomandano di:

- valutare la funzione renale ogni qual volta si deve decidere sull'uso e/o il dosaggio di EBPM, fondaparinux e altri farmaci antitrombotici che sono eliminati per via renale, soprattutto in pazienti anziani, con diabete mellito e con rischio emorragico elevato (**prova I A**);
- seguire, in rapporto ai diversi quadri clinici, una delle seguenti opzioni: evitare l'uso di anticoagulanti che si accumulano in presenza di IRC, utilizzare una dose più bassa o monitorare le concentrazioni del farmaco o la sua efficacia terapeutica (**prova I B**).

In sintesi, poiché la diagnosi di insufficienza renale è spesso misconosciuta, il gruppo ritiene che in ogni reparto debba essere riportato in cartella il valore della *clearance* della creatinina calcolato con la formula di Cockcroft Gault.

Per i pazienti con *clearance* della creatinina <30 ml/min va valutata l'opportunità di ridurre il dosaggio di EBPM secondo quanto indicato dalla scheda tecnica del singolo farmaco.

Non è raccomandabile l'aggiustamento del dosaggio secondo l'attività anti fattore Xa, in quanto questa valutazione non è sempre disponibile e non è strettamente correlata né con l'efficacia né con il rischio emorragico.

Per fondaparinux esiste una formulazione da utilizzare in pazienti con *clearance* fra 20 e 50 ml/min.

E' controverso l'uso di eparina non frazionata nella profilassi antitromboembolica dei pazienti con insufficienza renale, in quanto non esistono valori di APTT raccomandabili per l'uso in profilassi. La funzione renale va monitorata nel corso del periodo di trattamento anticoagulante.

Raccomandazione

- **Si raccomanda di riportare nella cartella clinica di ogni paziente ricoverato il valore della *clearance* della creatinina calcolata (**prova VI A**).**
- **Nei pazienti con ridotta funzione renale si raccomanda di utilizzare i farmaci anticoagulanti seguendo le istruzioni riportate nella scheda tecnica del singolo farmaco (**prova VI B**).**

La profilassi antitromboembolica nel paziente obeso

Molte informazioni sulla profilassi antitromboembolica nei pazienti obesi derivano da studi condotti nell'ambito della chirurgia bariatrica. Per le indicazioni in quel settore si rimanda allo specifico capitolo, mentre di seguito si riporta il ruolo che l'obesità deve avere nella scelta delle dosi di anticoagulanti per la profilassi in qualunque tipo di chirurgia.

Da tempo si dibatte se le dosi degli anticoagulanti debbano essere aumentate negli obesi, ma vi sono poche linee guida disponibili. Infatti, dato che il volume intravascolare non è correlato linearmente con il peso corporeo, se si stabiliscono dosi di EBPM aggiustate in base al peso, si rischia il sovradosaggio; d'altra parte, se si usano le EBPM a dose fissa vi è il rischio di sottodosaggio. Di fatto, la sicurezza e l'efficacia dei vari dosaggi non sono state adeguatamente studiate in questi pazienti.

A tale riguardo, le linee guida dell'ACCP del 2004 (Hirsh 2004) suggerivano, su base empirica,

di aumentare la dose di EBPM di circa il 25% nei pazienti obesi. Le stesse linee guida nell'edizione 2008 suggeriscono poi il monitoraggio dell'attività anti-fattore Xa nei pazienti di peso >150 Kg trattati con dosi aggiustate di EBPM, ma non è ben definita la correlazione tra livelli di anti-fattore Xa e manifestazioni cliniche (TEV ed emorragia).

Tradizionalmente, si considera che dopo 4 ore dalla somministrazione di EBPM i livelli di anti-fattore Xa in pazienti in profilassi debbano essere fra 0,1 e 0,4 U/ml.

Un recente studio sulla farmacodinamica della parnaparina in pazienti obesi (BMI >36), in cui era previsto un intervento di chirurgia bariatrica (Imberti 2010), ha fornito dati di potenziale interesse per orientare le scelte terapeutiche. Lo studio ha valutato l'attività anti-fattore Xa di un gruppo di pazienti trattati con 4.250 UI/ al dì (dose profilattica standard per i pazienti a maggior rischio di TEV) con quella di pazienti trattati con una dose del 50% superiore. Mentre nei primi l'attività a 4 ore dalla somministrazione restava nel *range* atteso, in oltre il 50% dei pazienti sottoposti alla dose maggiore l'attività anti-fattore Xa era più elevata e spesso a livelli compatibili con una terapia anticoagulante e non con una profilassi. I risultati di questo studio, seppur indirettamente, suggeriscono la potenziale pericolosità di utilizzare nei pazienti obesi dosi di EBPM del 50% superiori a quelle standard.

In attesa di ulteriori dati della letteratura, il gruppo suggerisce di non aggiustare la dose di EBPM in rapporto al peso corporeo (salvo che per nadroparina, quando usata secondo lo schema in base al peso corporeo). Tale suggerimento si applica anche a fondaparinux (in quanto gli studi che ne hanno validato l'efficacia includevano anche pazienti grandi obesi), dabigatran e rivaroxaban.

Raccomandazione

Nei pazienti obesi si raccomanda di utilizzare i farmaci anticoagulanti per la profilassi del tromboembolismo venoso alle dosi raccomandate dalla scheda tecnica del singolo farmaco (prova VI B).

La profilassi antitromboembolica in pediatria

Un punto di discussione per il gruppo di lavoro è stata la profilassi farmacologica da attuare in età pediatrica (<18 anni). Tale settore è povero di prove di letteratura.

Il bambino, infatti, ha un rischio trombotico basso che, però, può aumentare in presenza di fattori di rischio.

Il gruppo ha eseguito, oltre a un'analisi della letteratura, una ricognizione presso alcuni centri pediatrici di eccellenza, ma né l'AOU Meyer di Firenze né l'ospedale Gaslini di Genova hanno un comportamento codificato per la profilassi antitromboembolica.

Dovendo dare indicazioni di massima clinicamente applicabili, il gruppo ha, quindi, tenuto in considerazione recenti dati relativi a un registro di traumi dello Stony Brook University Hospital di New York (Azu 2005): in più di 1.000 pazienti di età inferiore a 13 anni che non avevano ricevuto profilassi, non è stato osservato alcun evento di TEV. In oltre 1.000 pazienti di età fra

13 e 17 anni in cui la profilassi era stata decisa dal chirurgo in base a una scelta individuale sono stati segnalati due episodi in pazienti con trauma grave e controindicazione alla profilassi.

Dati più recenti, ottenuti in ambito traumatologico (Candrilli 2009, Hanson 2010) confermano una bassa incidenza di TEV in pediatria che giustifica una profilassi farmacologica sistematica dopo aver individuato i pazienti a maggior rischio. Non vi è nessun dato di letteratura, invece, sulla chirurgia ortopedica in pediatria.

Il gruppo ha deciso che le linee guida siano da applicare a tutti i pazienti adulti, mentre per i pazienti pediatrici che debbano essere sottoposti a chirurgia maggiore si consiglia quanto segue:

- in età puberale e postpuberale viene suggerito di applicare il protocollo per l'identificazione dei fattori di rischio scegliendo su base individuale se prescrivere una profilassi solo fisica o anche farmacologica;
- in età prepuberale non viene suggerita la profilassi farmacologica, salvo casi particolari ritenuti dal curante a particolare rischio tromboembolico. Fra gli elementi decisionali il gruppo attribuisce particolare importanza alla presenza di cateteri venosi centrali e alla storia di pregresso TEV, ma ritiene siano da considerare anche l'obesità, la familiarità per TEV in età giovanile (<50 anni), la nutrizione parenterale, la sedazione prolungata, il blocco neuromuscolare, le infezioni acute, i tumori, i traumi maggiori e malattie croniche quali cardiopatie congenite, connettivopatie o certe terapie (chemioterapia, estroprogestinici). La trombofilia va considerata solo se già nota e limitatamente alle alterazioni maggiori (deficit di antitrombina, proteina C, proteina S, omozigosi per il fattore V A1691G o per il fattore II G20210A o doppia eterozigosi, sindrome da anticorpi antifosfolipidi).

Raccomandazioni

- **In età prepuberale la profilassi farmacologica del tromboembolismo venoso non è raccomandata (prova VI A).**
- **In età puberale e postpuberale vanno ricercati i fattori di rischio tromboembolico per identificare i pazienti a maggior rischio in cui attuare, con una scelta su base individuale, una profilassi (prova VI B).**

Neuroblocchi e anestesie spinali

L'utilizzo e la diffusione di queste tecniche sono aumentati anche in chirurgia generale, in sostituzione dell'anestesia generale, in virtù della più efficace analgesia postoperatoria e dei costi.

Tuttavia, negli ultimi anni vi è una crescente preoccupazione a causa di *report* sulla comparsa di lesioni neurologiche permanenti causate da ematomi perimidollari provocati da punture spinali o peridurali in soggetti in trattamento con anticoagulanti. Sebbene la letteratura scientifica abbia dimostrato come siano statisticamente irrilevanti tali complicazioni (1/150.000 peridurali e 1/220.000 spinali), per il singolo paziente a rischio rimane quotidianamente il dilemma se attuare o meno un blocco centrale durante profilassi antitrombotica farmacologica. A tale proposito, la condotta consigliata dal gruppo si allinea sostanzialmente con le indicazioni dell'ACCP 2008.

Raccomandazioni (prova VI A)

Nella profilassi anticoagulante dei pazienti sottoposti ad anestesia e/o analgesia neuroassiale, devono essere poste queste cautele:

- nessuna somministrazione di eparina non frazionata nelle 4-6 ore e di EBPM nelle 12 ore che precedono l'anestesia loco-regionale; per EBPM la sospensione deve essere di 24 ore nel caso si utilizzino dosaggi terapeutici;
- la ripresa del trattamento con eparina deve essere ritardata di almeno 4 ore dopo la puntura, soprattutto in presenza di catetere peridurale;
- deve essere evitata la somministrazione di dicumarolici la sera prima dell'intervento (e in ogni caso l'esecuzione dell'anestesia loco-regionale e il posizionamento e la rimozione del catetere peridurale devono avvenire con un INR <1,4);
- deve essere prestata particolare attenzione all'eliminazione delle associazioni pericolose: eparina (o fondaparinux) con antiaggreganti piastrinici o altri farmaci che inibiscono l'emostasi; comunque, mentre per l'uso di acido acetilsalicilico non esiste nessuna controindicazione all'esecuzione dell'anestesia loco-regionale, in caso di utilizzo di tienopiridine è necessario sospendere il farmaco (ticlopidina: 10 giorni prima; clopidogrel: 7 giorni prima);
- la rimozione del catetere peridurale deve avvenire almeno 12 ore dopo l'ultima somministrazione di EBPM e si devono attendere almeno 4 ore per la somministrazione successiva;
- se si utilizza fondaparinux, la rimozione del catetere peridurale deve avvenire 36 ore dopo l'ultima somministrazione e 12 ore prima della successiva (questo comporta la sospensione di un giorno della terapia con fondaparinux);
- l'utilizzo dei nuovi farmaci anticoagulanti orali inibitori diretti della trombina e del fattore Xa comporta la necessità di specifici protocolli per ogni farmaco dipendenti essenzialmente dalla loro emivita;
- l'esame neurologico di questi pazienti deve essere minuzioso nell'arco delle 24 ore successive al blocco neurassiale.

Educazione del paziente e dei familiari a una corretta profilassi domiciliare del TEV

La prescrizione al momento della dimissione di una profilassi farmacologica del TEV da eseguire a domicilio rende necessario predisporre le misure atte a garantire una corretta esecuzione della stessa:

- nella lettera di dimissione le modalità e la durata della profilassi dovranno essere ben chiare;
- il paziente dovrà essere informato dal personale sanitario circa il rischio di TEV, la sua durata, l'importanza di eseguire correttamente la profilassi e le possibili conseguenze del mancato rispetto delle prescrizioni;
- i farmaci antitrombotici dovranno essere distribuiti dalla farmacia ospedaliera dopo la dimis-

sione almeno per i primi giorni di cura e, se non possibile, i sanitari dovranno eseguire la prescrizione su ricettario regionale;

- in caso di farmaci per uso parenterale, il personale, attraverso contatto con il paziente o i suoi familiari, dovrà assicurarsi che la terapia possa essere effettuata tutti i giorni, inclusi i festivi. In caso contrario dovranno essere attivati i servizi domiciliari. Se possibile, il personale infermieristico dovrà insegnare al paziente o a un familiare le corrette modalità di esecuzione dell'iniezione sottocutanea;
- se il personale sanitario ha motivo di ritenere non eseguibile, per situazioni cliniche, sociali o logistiche, la terapia parenterale, andrebbero prescritti farmaci per via orale.

Raccomandazioni

Ogni Unità operativa deve avere un protocollo scritto per l'informazione e l'educazione del paziente sulle misure di profilassi del tromboembolismo venoso al momento della dimissione. Anche la scelta del farmaco antitrombotico deve essere volta a ottimizzare l'adesione alla terapia del paziente (prova VI A).

Gestione dei pazienti in terapia anticoagulante con inibitori della vitamina K (dicumarolici) da sottoporre a intervento chirurgico (prova VI A)

Obiettivo principale è portare il paziente all'intervento chirurgico con un'emostasi sufficiente, ma esponendolo per il più breve tempo possibile al rischio tromboembolico.

In caso di intervento urgente non dilazionabile è necessario somministrare concentrati di complesso protrombinico per portare l'INR sotto 1,5 prima dell'inizio dell'intervento.

In caso di intervento urgente dilazionabile è opportuno ritardare l'intervento di almeno 24-48 ore misurando l'INR: se superiore a 2 somministrare vit. K 10 mg in 100 ml di fisiologica o glucosata ev e misurare l'INR ogni 6/8 ore fino a ottenere un valore <2.

Con INR <2 iniziare con EBPM a dose profilattica (4.000-5.000 UI/dì), programmare l'intervento prima possibile, quindi richiedere la consulenza specialistica per pianificare la ripresa della terapia anticoagulante dopo l'intervento.

Nel caso, invece, di candidati a interventi in elezione, ogni ospedale dovrebbe avere un protocollo scritto e condiviso relativo alla gestione dei pazienti in terapia anticoagulante da sottoporre a intervento; quindi richiedere la consulenza specialistica per preparare un piano personalizzato finalizzato alla sospensione e ripresa della terapia anticoagulante; è importante che la data prevista per l'intervento venga rispettata e la procedura non sia rimandata.

Gestione dei pazienti in terapia antiaggregante piastrinica da sottoporre a intervento chirurgico (prova VI A)

L'acido acetilsalicilico assunto in prevenzione primaria va sospeso in tutti i casi. Assunto in pre-

venzione secondaria (per pregresso episodio ischemico cardiovascolare) va continuato a un dosaggio di 75-100 mg/di.

In caso di intervento urgente non dilazionabile, il chirurgo dovrebbe prestare particolare attenzione all'emostasi locale. In caso di emorragia, vanno somministrate 4-6 sacche di concentrato piastrinico.

In caso di intervento urgente dilazionabile, se il paziente assume clopidogrel o ticlopidina, va richiesta la consulenza specialistica per valutare se è possibile sospendere la terapia o se l'intervento vada fatto senza interromperla.

Per interventi elettivi, se il paziente assume clopidogrel o ticlopidina, sospendere rispettivamente 7 e 10 giorni prima dell'intervento, mentre per i pazienti in doppia antiaggregazione (aspirina e clopidogrel) rinviare l'intervento se è prevista nei mesi successivi la sospensione del clopidogrel; se non è prevista, richiedere consulenza specialistica.

In tutti i casi, come regola generale, riprendere la terapia antiplastrinica prima possibile e comunque una volta controllata l'emostasi.

Bibliografia

- Agno W et al. Italian Society for Haemostasis and Thrombosis. 1. Prevention of venous thromboembolism in immobilized neurological patients: Guidelines of the Italian Society for Haemostasis and Thrombosis (SISST). *Thromb Res* 2009; 124: e26-31.
- Anderson FA jr et al. Risk factor for venous thromboembolism. *Circulation* 2003; 107: S9-16.
- Azu MC et al. Venous thromboembolic events in pediatric trauma patients: is prophylaxis necessary? *J Trauma* 2005; 59: 1345-49.
- Candrilli SD et al. Effect of injury severity on the incidence and utilization related outcomes of venous thromboembolism in pediatric trauma inpatients. *Pediatr Crit Care Med* 2009; 10: 554-7.
- Cook D et al. Canadian Critical Care Trials Group. Venous thromboembolism and bleeding in critically ill patients with severe renal insufficiency receiving dalteparin thromboprophylaxis: prevalence, incidence and risk factors. *Crit Care* 2008; 12: R32.
- Di Minno G et al. First Ambulatory Screening On Thromboembolism (fast) Study Group. The First Ambulatory Screening on Thromboembolism (FAST): a multicentre, cross-sectional, observational study on risk factors for venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 1459-1466.
- Fontanella A. Stratificazione del rischio e profilassi nel paziente medico. in *Disease management del tromboembolismo venoso. Nuovi aspetti di profilassi, diagnosi e terapia. Italian Journal of Medicine* 2008; 2: S15-20.
- Geerts WH et al. American College of Chest Physicians. Prevention of Venous Thromboembolism. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133: S381-454.
- Gogarten W et al. Regional anaesthesia and antithrombotic agents: recommendations of the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol* 2010; 27: 999-1015.

- Hanson SJ et al. Incidence and risk factors for venous thromboembolism in critically ill children after trauma. *J Trauma* 2010; 68: 52-56.
- Hirsh J et al. Heparin and low-molecular-weight heparin: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2004; 126: 188S-203S.
- Hull RD et al. EXCLAIM (Extended Prophylaxis for Venous Thromboembolism in Acutely Ill Medical Patients With Prolonged Immobilization) study. Extended-duration venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill medical patients with recently reduced mobility: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2010; 153: 8-18.
- Imberti D et al. Pharmacodynamics of low molecular weight heparin in patients undergoing bariatric surgery: a prospective, randomised study comparing two doses of parnaparin (BAFLUX study). *Thromb Res* 2009; 124: 667-71.
- Mahé I et al. Tinzaparin and enoxaparin given at prophylactic dose for eight days in medical elderly patients with impaired renal function: a comparative pharmacokinetic study. *Thromb Haemost.* 2007; 97: 581-586.
- Samama MM et al. An electronic tool for venous thromboembolism prevention in medical and surgery patients. *Haematologica* 2006; 91: 64-70.
- The Intensive Care Society. Guidelines for Venous Thromboprophylaxis in Critical Care. The Intensive Care Society Standards and Guidelines, 2008. <http://www.ics.ac.uk/>
- Treasure T et al. NICE guidance on reducing the risk of venous thromboembolism in patients admitted to hospital. *J R Soc Med.* 2010; 103: 210-21.

Linee guida per la profilassi del tromboembolismo venoso in medicina interna

Introduzione

Il paziente internistico acuto è a rischio di tromboembolismo venoso al pari del paziente chirurgico: in assenza di profilassi è infatti possibile documentare una trombosi venosa profonda nel 15% dei casi (Geerts 2008).

Lo studio italiano prospettico osservazionale GEMINI (Gussoni 2009), condotto su oltre 4.000 pazienti ricoverati in ospedali distribuiti su tutto il territorio nazionale, ha documentato nei pazienti ricoverati in medicina interna un'incidenza di TEV sintomatico del 3,65%. Questo dato è in linea con i 3 grandi trial MEDENOX (Samama 1999), PREVENT (Leizorovicz 2004) e ARTEMIS (Cohen 2006), che hanno definito l'entità del problema e stabilito l'efficacia della profilassi antitrombotica con eparina a basso peso molecolare (EBPM) e fondaparinux in questa categoria di pazienti. Attualmente, il TEV è di riscontro più frequente nel paziente internistico che nel paziente chirurgico: negli ultimi venti anni, infatti, l'embolia polmonare fatale si è ridotta del 78% in chirurgia a fronte di una ben più modesta diminuzione (18%) in medicina interna (Geerts 2008), dove numerosi studi documentano che non vi è un corretto utilizzo della profilassi antitrombotica (Gussoni 2009): vi è una tendenza alla sottoprescrizione, con percentuali di uso compresse fra meno del 30% e circa il 50% nei pazienti per i quali ci sarebbe l'indicazione, nonostante la provata efficacia.

Nello studio cross-sezionale, internazionale, condotto su oltre 60.000 pazienti ospedalizzati ENDORSE (Cohen 2008) solo il 40% dei pazienti internistici con indicazione a profilassi secondo le raccomandazioni dell'American College of Chest Physicians (ACCP) veniva effettivamente trattato. Un insoddisfacente impiego della profilassi viene riportato anche nel registro IMPROVE (Tapson 2007).

Nella realtà italiana, lo studio GEMINI ha evidenziato un'applicazione della profilassi nel 58,7% dei casi in cui vi era l'indicazione in accordo alle linee-guida internazionali ACCP. Uno studio americano ha mostrato che il 52% dei pazienti che sviluppava TEV in ospedale aveva ricevuto una tromboprofilassi a dosi inappropriate.

La difficoltà di eseguire una corretta profilassi, nei tempi e nei modi, nelle degenze internistiche nasce da diversi elementi: in primo luogo, dalla problematica stratificazione del rischio in classi omogenee per l'eterogeneità dei pazienti dovuta alla loro complessità, alla costante polipatologia e all'eventuale età avanzata e, in secondo luogo, dalla frequente presenza contemporanea di un elevato rischio emorragico (Fontanella 2008).

Nel paziente internistico, oltre alle già descritte incertezze di ordine epidemiologico, vi sono poi difficoltà intrinseche quali: una diagnosi precoce di fatto difficile, l'insorgenza spesso asintomatica del TEV, la bassa sensibilità delle tecniche non invasive, ma soprattutto, l'ampia scelta di diagnosi alternative al TEV.

Stratificazione del rischio di TEV in medicina interna

Vanno considerati i fattori di rischio alto e medio già individuati come comuni a tutte le specialità (vedi parte generale). Nelle specialità di tipo chirurgico-rianimatorio formano il setting del rischio individuale, mentre per la medicina interna danno il quadro completo delle possibilità di rischio.

Per ciò che riguarda età e mobilità, va considerato che i pazienti ricoverati in reparti di medicina sono in maggioranza anziani e per lo più ipomobili durante la degenza.

Una corretta stratificazione del rischio in questo tipo di pazienti non dovrà mai disgiungersi dall'attenta valutazione del rischio emorragico, connesso all'età e all'insufficienza renale cronica, di frequente riscontro nel paziente internistico.

Protocollo di profilassi

Le linee guida internazionali (Nicolaidis 2006, Geerts 2008, NICE 2010) indicano per la profilassi nel paziente medico: eparina non frazionata (ENF), EBPM e fondaparinux, mentre nel paziente ad aumentato rischio emorragico vengono indicati solo i mezzi fisici di prevenzione. Nella profilassi medica, si possono considerare i seguenti farmaci:

- ENF (eparina calcica) 5.000 UI sc 2-3/dì
- enoxaparina 4.000 UI sc 1/dì
- dalteparina 5.000 UI sc 1/dì
- fondaparinux 2,5 mg sc 1/dì
- nadroparina 3.800 UI sc 1 1/dì
- parneparina 4.250 UI sc 1/dì
- reviparina 4.200 UI sc 1/dì

Si attendono i risultati dei trial con i nuovi antitrombotici orali, gli inibitori del fattore Xa e della trombina rivaroxaban, apixaban e dabigatran.

In ampie metanalisi (Wein 2007, Kannan 2007) la ENF si è dimostrata inferiore rispetto a EBPM/fondaparinux nel prevenire il TEV (riduzione di circa 1/3 del rischio relativo di TVP). Inoltre, EBPM/fondaparinux si associano a minori complicanze emorragiche sia in sede di iniezione sia generali.

Per enoxaparina, dalteparina e fondaparinux sono disponibili studi (Samama 1999, Leizorovicz 2004, Cohen 2006) che ne hanno dimostrato l'efficacia rispetto al placebo in pazienti internistici. Per la nadroparina sono disponibili solo studi in particolari *subset* internistici (insufficienza respiratoria) (Fraisse 2000) e su campioni di numerosità limitata.

La scelta della EBPM per la profilassi del TEV nel paziente internistico deve essere coerente con le indicazioni contenute nella specifica scheda tecnica. Nella condizione normativa attuale tali indicazioni differiscono per le varie preparazioni; di conseguenza, la scelta per il singolo paziente dovrà essere differenziata in base alla specifica condizione clinica da sottoporre a profilassi.

Le EBPM, come l'ENF, necessitano di un controllo periodico dell'emocromo per evidenziare un'eventuale piastrinopenia da eparina (HIT), che peraltro si verifica con una frequenza significativamente inferiore rispetto all'ENF (<1% vs 1-3%). Il fondaparinux ha minore necessità di questi controlli, in quanto i casi segnalati di HIT sono sporadici e dubbi, inoltre, può essere usato nei pazienti con allergia o intolleranza alle EBPM non presentando allergia crociata con l'eparina. Per fondaparinux sono disponibili maggiori dati circa il mantenimento della stessa dose anche nei pazienti obesi (BMI >30), che, invece, è meno chiaro per le EBPM.

Particolare attenzione è da prestare al paziente con insufficienza renale cronica: il fondaparinux presenta un dosaggio apposito di 1,5 mg da usare in tutti i pazienti con *clearance* della creatinina fra 20 e 50 ml/min, mentre il farmaco è controindicato in pazienti con *clearance* <20 ml/min. Per le EBPM si ritiene di rimandare a quanto indicato nelle schede tecniche dei diversi preparati (vedi parte generale), in quanto esistono pochi e controversi dati sulla necessità e sull'eventuale entità della riduzione delle dosi in questi pazienti (Douketis 2008).

Nei pazienti con emorragia in atto (cerebrale, gastrointestinale) o gravemente piastrinopenici (<20.000 mm³) o con altri gravi deficit dell'emostasi, la terapia farmacologica anticoagulante è controindicata e bisogna adottare metodi meccanici che nel paziente internistico sono costituiti dalle calze antitrombo.

La durata della profilassi deve coprire tutto il periodo di ricovero o anche oltre, se permane ipomobilità a domicilio, fino a un massimo di 28 giorni come è indicato dalla studio EXCLAIM (Hull 2010).

Raccomandazioni

Per il paziente medico a rischio di TEV ricoverato in ospedale si raccomanda tromboprofilassi con:

- eparina non frazionata (ENF) a basse dosi (**prova I A**);
- eparina a basso peso molecolare (EBPM) (**prova I A**);
- fondaparinux (**prova II A**).

Per i pazienti a rischio di TEV ma con controindicazione alla tromboprofilassi per rischio emorragico, si raccomanda l'uso di mezzi meccanici (calze antitrombo e/o compressione pneumatica intermittente) (prova I B**).**

Come buona pratica clinica, il gruppo di esperti raccomanda di:

- non considerare routinario l'uso di ENF dati i confronti sfavorevoli con EBPM (in termini sia di efficacia e sicurezza sia di praticità di uso) (**prova VI A**);
- considerare le EBPM e il fondaparinux come i farmaci di riferimento per la profilassi (**prova VI A**).

Il fondaparinux andrà preferito (prova VI A**) nei pazienti:**

- con intolleranza o allergia all'eparina;
- a rischio di HIT o piastrinopenici;
- obesi.

Bibliografia

- Cohen AT et al. ARTEMIS Investigators Efficacy and safety of fondaparinux for the prevention of venous thromboembolism in older acute medical patients: randomised placebo controlled trial. *BMJ* 2006; 332: 325-329.
- Cohen AT et al. ENDORSE Investigators. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational crosssectional study. *Lancet* 2008; 371: 387-394.
- Douketis J et al. Canadian Critical Care Trials Group. Prophylaxis against deep vein thrombosis in critically ill patients with severe renal insufficiency with the LMWH Dalteparin: an assessment of safety and pharmacodynamics *Arch Internal Med* 2008; 168: 1805-1812.
- Fontanella A. Stratificazione del rischio e profilassi nel paziente medico. in *Disease Management del tromboembolismo venoso. Nuovi aspetti di profilassi, diagnosi e terapia. Italian Journal of Medicine* 2008; 2: S15-20.
- Fraisse F et al. Nadroparin in the prevention of deep venous thrombosis in acute decompensated COPD. The Association of Non-University Affiliated Intensive Care Specialist Physicians of France. *Am J Resp Crit Care Med* 2000; 161: 1109-1114.
- Geerts WH et al. American College of Chest Physicians. Prevention of Venous Thromboembolism. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133: S381-454.
- Gussoni G et al. GEMINI Study Group. In-hospital symptomatic venous thromboembolism and antithrombotic prophylaxis in Internal Medicine. *Thromb Haemost* 2009; 101: 893-901.
- Hull RD et al. EXCLAIM (Extended Prophylaxis for Venous ThromboEmbolism in Acutely Ill Medical Patients With Prolonged Immobilization) study. Extended-duration venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill medical patients with recently reduced mobility: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2010; 153: 8-18.
- Kanaan AO et al. Meta-analysis of venous thromboembolism prophylaxis in medical ill patients. *Clin Ther* 2007; 29: 2395-2405.
- Leizorovicz A et al. PREVENT Medical Thromboprophylaxis Study Group. Randomized, placebo controlled trial of dalteparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *Circulation* 2004; 110: 874-879.
- National Collaborating Centre for Acute Care 2010. Venous thromboembolism: reducing the risk of venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism) in patients admitted to hospital. <http://guidance.nice.org.uk/CG92>
- Nicolaides AN et al. Cardiovascular Disease Educational and Research Trust; Cyprus Cardiovascular Disease Educational and Research Trust; European Venous Forum; International Surgical Thrombosis Forum; International Union of Angiology; Union Internationale de Phlébologie. Prevention and treatment of venous thromboembolism. International Consensus Statement (Guidelines according to scientific evidence). *Int Angiol* 2006; 25: 101-161.
- Samama MM et al. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill patients. *N Engl J Med* 1999; 341: 793-800.

- Tapson VF et al. IMPROVE Investigator. Venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill hospitalized medical patients: findings from the International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism. *Chest* 2007; 132: 936-945.
- Treasure T et al. NICE guidance on reducing the risk of venous thromboembolism in patients admitted to hospital. *J R Soc Med* 2010; 103: 210-2.
- Wein L et al. Pharmacological venous thromboembolism prophylaxis in hospitalized medical patients: a meta analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2007; 167: 1476-1486.

Algoritmo per la definizione del rischio tromboembolico in medicina interna

Nome _____ Cognome _____ Età < 40 40-59 0,5
 Motivo del ricovero _____ 60-74 1 ≥ 75 1,5

VALUTAZIONE DEL RISCHIO TROMBOTICO INDIVIDUALE PER PAZIENTE RICOVERATO IN MI

1 1 punto per item

1,5 1,5 punti per item

2 2 punti per item

- Malattia infiammatoria intestinale cronica
- Insufficienza respiratoria/BPCO riacutizzata
- Infarto miocardico acuto
- Obesità (BMI > 30)
- Pillola contraccettiva e terapia ormonale sostitutiva post-menopausa dal primo mese di assunzione e per 30 giorni dalla sospensione
- Trombofilia congenita eterozigote*
- Varici importanti (insufficienza venosa cronica)
- Storia familiare di malattia tromboembolica venosa
- Presenza di CVC
- Sindrome nefrosica
- Recente (≤ 1 mese) chirurgia e/o trauma
- Malattia infettiva acuta
- Apparecchio gessato arti inferiori

Immobilità (≥ 3 giorni)

- Emiplegia o paraplegia da danno neurologico
- Cancro in fase attiva
- Insufficienza respiratoria con ventilazione meccanica non invasiva
- Chemioterapia o radioterapia o ormonoterapia
- Scompenso cardiaco III IV classe NYHA
- Storia personale di tromboembolia venosa
- Trombofilia congenita maggiore**
- Sindrome da anticorpi antifosfolipidi
- Sindrome mieloproliferativa
- Sepsì
- Gravidanza o puerperio (< 6 settimane dal parto)

3 3 punti per item

- Trauma grave (soprattutto con fratture di: colonna vertebrale, pelvi, arti inferiori) prima della mobilizzazione

* Eterozigosi per fattore V Leiden o protrombina G20210A

** Difetto di antitrombina, proteina C, proteina S, omozigosi per fattore V Leiden o protrombina G20210A o doppia eterozigosi

Rischio globale

TOTALE

Non si applica profilassi farmacologica a causa di:

Data: ___ / ___ / ___

Firma del Medico: _____

Prescritta profilassi a domicilio

SI NO

Data: ___ / ___ / ___

Firma del Medico: _____

Strategie di prevenzione della TVP di provata efficacia

Rischio*	Strategie	Somministrazione	Durata
	RISCHIO BASSO		
$< 2,5$	Nessuna profilassi		

RISCHIO ELEVATO

$\geq 2,5$	Eparina a basso peso molecolare o fondaparinux	EBPM dose raccomandata per il singolo farmaco Fondaparinux 2,5 mg/die (1,5 mg se clearance creatinina fra 20 e 50 ml/min)	Durante il periodo di ricovero ed anche più prolungata se permane ipomobilità a domicilio (di norma fino ad un massimo di 28 giorni)
------------	--	---	--

* Nei pazienti con rischio elevato di sanguinamento considerare l'opportunità di utilizzare esclusivamente mezzi fisici (calze/gambaletti antitrombo, compressione pneumatica intermittente).

In caso di uso di eparina, controllare la conta piastrinica a giorni alterni la prima settimana e, se prosegue il trattamento, dopo 15 giorni dall'inizio della terapia.

Linee guida per la profilassi del tromboembolismo venoso in chirurgia generale

Introduzione

In assenza di profilassi, l'incidenza di trombosi venosa profonda si colloca tra il 10 e il 40% nei pazienti sottoposti a intervento di chirurgia generale. Il 25-30% delle TVP è prossimale, si associa a sintomi clinici ed è a rischio di produrre embolia polmonare. Il 10-20% delle TVP di gamba si estende lungo le vene prossimali (distretto femoro-iliaco) e può causare embolia polmonare (EP). Il razionale della profilassi del TEV in chirurgia parte dall'analisi dei fattori di rischio individuali e legati alla procedura. Sebbene l'obiettivo principale della profilassi tromboembolica sia la prevenzione della EP fatale, importante è altresì la prevenzione delle TVP che non portano a exitus. La maggior parte delle TEV post-chirurgiche si verifica dopo la dimissione, in un periodo che può variare dalle 2 settimane fino a circa 2-3 mesi dalla procedura chirurgica. Pertanto, la mancata profilassi, oltre a complicare e prolungare i ricoveri ospedalieri, causa ricoveri ripetuti.

Stratificazione del rischio tromboembolico

Sulla base dell'effetto cumulativo dei fattori di rischio, è possibile identificare diversi livelli di rischio cui applicare diverse misure di profilassi.

Allo scopo di definire il rischio di TEV nel paziente ricoverato, si è elaborata una scheda di definizione individuale del rischio, costituita da una parte relativa alle caratteristiche del paziente e da una relativa al rischio relativo alla procedura chirurgica.

Rischio individuale

Il gruppo di lavoro ha concordato che le caratteristiche individuali dei pazienti che vanno ad aggiungersi e a incrementare il rischio di TEV relativo alla procedura chirurgica debbano essere comuni e ugualmente pesate per tutti gli ambiti medici e chirurgici. Per la loro definizione, si veda la parte generale. La valutazione del rischio legato alle caratteristiche del paziente è inclusa in tutte le schede di valutazione del rischio.

Rischio relativo alla procedura chirurgica

La collocazione dei diversi interventi nelle singole classi di rischio tiene conto in particolare di alcuni fattori:

- complessità della procedura chirurgica (per esempio, il rischio aumenta negli interventi eseguiti per patologia oncologica, di elevata complessità e associati a estese dissezioni linfonodali);
- durata complessiva dell'intervento (le procedure superiori a 30-40 minuti presentano sempre un rischio aumentato);

- sede dell'intervento (la chirurgia pelvica presenta un incremento del rischio);
- organo bersaglio (la chirurgia pancreatica e prostatica presentano un incremento del rischio);
- accesso laparoscopico (lo pneumoperitoneo prolungato rappresenta un fattore di rischio).

Tabella 2. Dimensione del rischio di TEV in relazione al distretto anatomico e al tipo di intervento.

rischio	distretto	procedura
basso (punteggio 0)	collo	exeresi cisti congenite del collo biopsie linfonodali paratiroidectomia emitiroidectomia tiroidectomia totale diverticolectomia Zenker rifacimento anastomosi esofagea
	mammella e tegumenti	exeresi semplice di lesioni quadrantectomia semplice (+/-BLS) cisti pilonidale
	torace	mediastinoscopia toracoscopia
	addome e pelvi	colecistectomia (<i>open/VLS</i>) appendicectomia (<i>open/VLS</i>) ernioplastica ombelicale (<i>open/VLS</i>) plastica di laparocoele VLS ernioplasticainguinale/crurale <i>open</i> plastica di piccolo laparocoele <i>open</i> chiusura di ileostomia/colostomia chirurgia annessiale (<i>open/VLS</i>) altra chirurgia pelvica femminile minore
	retto-ano	emorroidectomia STAR fistulotomia/fistulectomia sfinterotomia drenaggio ascesso perianale exeresi locale di lesione ano-rettale prolassectomia secondo Delorme
	arti	confezione FAV per emodialisi safenectomia
medio (punteggio 1)	collo	linfettomie cervicali radicali
	mammella	quadrantectomia + linfettomia ascellare mastectomia (+/- linfettomia ascellare) ricostruzioni mammarie complesse mastoplastica riduttiva bilaterale
	torace	bullectomia exeresi semplice di lesioni mediastiniche resezioni atipiche (<i>open/VATS</i>)

segue a pag. 45

segue da pag. 44

rischio	distretto	procedura
	addome e pelvi	colecistectomia + coledocotomia VLS/ERCP funduplicatio (<i>open/VLS</i>) miotomia esofagea (<i>open/VLS</i>) surrenectomia VLS splenectomia (<i>open/VLS</i>) PSC-digiunostomia (<i>open/VLS</i>) nephrectomia totale (<i>open/VLS</i>) nephrectomia parziale (<i>open/VLS</i>) ernioplastica inguinale/crutale VLS viscerolisi (<i>open/VLS</i>) isterectomia semplice
	retto-ano	plastica fistola retto-vaginale escissioni complesse di lesioni rettali prolassectomia secondo Althmeier
	arti	amputazione gamba-coscia
elevato (punteggio 2)	torace	lobectomia polmonare (<i>open/VATS</i>) pneumonectomia (<i>open/VATS</i>) timectomia (<i>open/VATS</i>) esofagectomia (<i>open/VATS</i>)
	addome e pelvi	gastrectomia subtotale (<i>open/VLS</i>) gastrectomia totale (<i>open/VLS</i>) banding gastrico VLS gastroplastica McLean VLS sleeve resection VLS by-pass gastrico VLS altre procedure per obesità patologica resezione di tenue (<i>open/VLS</i>) resezione colica (<i>open/VLS</i>) resezione retto (<i>open/VLS</i>) epatectomia (<i>open/VLS</i>) procedure complesse sulla VBP (<i>open/VLS</i>) surrenectomia (<i>open/TFL</i>) pancreasectomia (<i>open/VLS</i>) aneurismectomia aortica isteroannessiectomia radicale (<i>open/VLS</i>) prostatectomia radicale cistectomia radicale
BLS: biopsia del linfonodo sentinella VLS: video laparoscopia VATS: Video Assited Thoracic Surgery TFL: Toraco-Freno-Laparotomia		

Protocollo di profilassi

Diverse metanalisi hanno sintetizzato i risultati degli studi condotti fino agli anni 80 sull'incidenza di TVP nei pazienti sottoposti a intervento chirurgico, in assenza di profilassi. L'incidenza di TVP in tali pazienti era del 15-30%, con tassi di EP fatale pari a 0,2-0,9%. Per motivi etici non sono più stati condotti studi in assenza di profilassi e pertanto non sono reperibili dati più recenti (vedi Geerts 2008 per una loro rassegna). Se, da un lato, il diffuso impiego della profilassi, la mobilitazione precoce e altre precauzioni nella fase perioperatoria hanno ridotto i rischi di tromboembolia, dall'altro, il fatto che, grazie al miglioramento della sopravvivenza nella popolazione, un maggior numero di pazienti anziani eventualmente portatori di patologie associate venga sottoposto a interventi complessi, può elevare tale rischio. L'impiego delle terapie neoadiuvanti e la riduzione dei tempi di degenza (e la concomitante riduzione della durata della profilassi tromboembolica) contribuiscono a un ulteriore incremento del rischio, che deve pertanto essere compensato da una profilassi adeguata.

Numerosi studi randomizzati controllati e metanalisi suggeriscono l'impiego routinario della profilassi tromboembolica in pazienti sottoposti a interventi di chirurgia generale (Geerts 2008, Nicolaidis 2006, SIGN 2002).

Sia l'ENF che le EBPM riducono il rischio di TEV asintomatico e sintomatico almeno del 60%. La profilassi è basata sull'utilizzo di:

- mezzi meccanici (calze elastiche a compressione graduata, CCG, compressione pneumatica intermittente, CPI e altri dispositivi). Questi sono da utilizzare da soli in pazienti a basso rischio di TEV o con controindicazione ai mezzi farmacologici per alto rischio emorragico e, in aggiunta ai mezzi farmacologici, nei pazienti ad altissimo rischio di TEV e a rischio emorragico non elevato;
- farmaci anticoagulanti (eparine, fondaparinux e altri anticoagulanti).

In chirurgia generale le EBPM rappresentano oggi la profilassi farmacologica di riferimento.

L'uso di fondaparinux è indicato solo nella chirurgia addominale maggiore in specie oncologica in particolare nei pazienti ad altissimo rischio di TEV. Altre indicazioni su base individuale sono rappresentate da pazienti con controindicazioni assolute o relative all'uso di eparine (allergie, pregressa trombocitopenia da eparina-HIT). Il dosaggio di fondaparinux va adattato alla funzione renale (seguendo la scheda tecnica) e l'inizio della terapia deve essere solo postoperatorio.

(Vedi la parte generale per la descrizione dei mezzi di profilassi e le modalità di loro utilizzo).

In chirurgia, la durata della profilassi farmacologica è almeno di 7 giorni. In ogni caso è variabile a seconda del grado di rischio, della ripresa della mobilitazione e della patologia di fondo (Kearon 2003).

Nei pazienti oncologici a rischio molto elevato è consigliabile prolungarla almeno per 30 giorni dopo l'intervento.

Speciali attenzioni vanno riservate nella personalizzazione della profilassi in pazienti ad alto rischio emorragico, con insufficienza renale, obesità, di ambito pediatrico e sottoposti ad anestesia neurassiale (vedi parte generale).

Raccomandazioni

- **Pazienti a basso rischio (score 0): si raccomanda la semplice mobilizzazione precoce (prova I A).**
- **Pazienti a rischio moderato (score 1): si raccomanda l'impiego di profilassi con ENF nella misura di 5.000 U x 2/dì, oppure con EBPM a dosaggio inferiore a 3.400 U/dì (a seconda dei diversi prodotti) in monosomministrazione. Si raccomanda solo profilassi meccanica nei casi in cui vi siano controindicazioni alla profilassi farmacologica (prova I A).**
- **Pazienti ad alto rischio (score 2): si raccomanda profilassi con ENF 5.000 U x 3/dì o EBPM in dosi superiori a 3.400 U/dì (a seconda dei diversi prodotti) (prova I A).**
- **Pazienti ad altissimo rischio (score >3): nei pazienti ad altissimo rischio (fattori multipli) si raccomanda che la profilassi farmacologica sia associata a CCG e/o a CPI (prova I A).**
- **In chirurgia oncologica la profilassi farmacologica con EBPM deve essere proseguita per circa un mese dopo la dimissione (prova I A).**

Bibliografia

- Geerts WH et al. American College of Chest Physicians. Prevention of venous thromboembolism. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008; 133: S381-454.
- Kearon C. Duration of venous thromboembolism prophylaxis after surgery. Chest 2003; 124: 386-392.
- Nicolaides AN et al. Cardiovascular Disease Educational and Research Trust; Cyprus Cardiovascular Disease Educational and Research Trust; European Venous Forum; International Surgical Thrombosis Forum; International Union of Angiology; Union Internationale de Phlébologie. Prevention and treatment of venous thromboembolism. International Consensus Statement (Guidelines according to scientific evidence). Int Angiol 2006; 25: 101-161.
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Prophylaxis of venous thromboembolism. October 2002.

Algoritmo per la definizione del rischio tromboembolico in Chirurgia generale

Nome _____ Cognome _____ Et  < 40 $40-59$ $60-74$ ≥ 75

Motivo dell'intervento _____

CLASSIFICAZIONE DELL'INTERVENTO RISPETTO AL RISCHIO DI TVP

Chirurgia a rischio basso

COLLO

- Exeresi cisti congenite collo
- Biopsie linfonodali
- Paratiroidectomia
- Emiroidectomia
- Tiroidectomia totale
- Diverticolectomia Zenker
- Rifacimento anastomosi esofagea

MAMMELLA

- Exeresi semplice di lesioni
- Quadrantectomia semplice (+BLS)
- Mastectomia semplice (+BLS)

TORACE

- Mediastinoscopia
- Toracoscopia medica

ADDOME E PELVI

- Colectomia (open/VLS)
- Appendicectomia (open/VLS)
- Emioplastica ombelicale (open/VLS)
- Plastica di laparocelo VLS
- Emioplastica inguinale/crurale open
- Chiusura di ileostomia/colostomia
- Chirurgia annessiale (open/VLS)
- Chirurgia pelvica femminile minore

RETTO-ANO

- Emorroidectomia
- STAR
- Fisulotomia / Fistolectomia
- Sfinterotomia
- Drenaggio ascesso perianale
- Exeresi locale di lesione ano-rettale

ARTI

- Confezione FAV per emodialisi
- Safenectomia

Chirurgia a rischio medio

COLLO

- Linfettomie cervicali radicali

MAMMELLA

- Quadrant. + linfettomia ascellare
- Mastectomia + linfettomia ascellare
- Ricostruzioni mammarie complesse
- Mastoplastica riduttiva bilaterale

TORACE

- Bullectomia
- Exeresi semplice di lesioni mediastiniche
- Resezioni atipiche (open/VATS)

ADDOME E PELVI

- PSC-colecistomia + coledocotomia VLS/ERCP
- Funduplicatio (open/VLS)
- Miotomia esofagea (open/VLS)
- Surrenectomia VLS
- Splenectomia (open/VLS)
- PSC-digiunostomia (open/VLS)
- Nefrectomia totale (open/VLS)
- Nefrectomia parziale (open/VLS)
- Emioplastica inguinale/crurale VLS
- Plastica di laparocelo open
- Viscerolisi (open/VLS)
- Isterectomia semplice

RETTO-ANO

- Prolassectomia sec. Delorme
- Plastica fistola retto-vaginale
- Escissioni complesse di lesioni rettali

ARTI

- Amputazione gamba
- Amputazione coscia

Chirurgia a rischio elevato

TORACE

- Lobectomia polmonare (open/VATS)
- Pneumonectomia (open/VATS)
- Timectomia (open/VATS)
- Esofagectomia (open/VATS)

ADDOME E PELVI

- Gastrectomia subtotal. (open/VLS)
- Gastrectomia totale (open/VLS)
- Banding gastrico VLS
- Gastroplastica McLean VLS
- Sleeve resection VLS
- Bypass gastrico VLS
- Altre procedure per obesit  patologica
- Resezione di tenue (open/VLS)
- Resezione colica (open/VLS)
- Resezione retto (open/VLS)
- Epatectomia (open/VLS)
- Procedure complesse sulla VBP (open/VLS)
- Pancreasectomia (open/VLS)
- Surrenectomia open (TFL)
- Aneurismectomia aortica
- Isteroannessiectomia radicale (open/VLS)
- Prostatectomia radicale
- Cistectomia radicale

FATTORI DI RISCHIO AGGIUNTIVI PER MALATTIA TROMBOEMBOLICA

1 punto per item

- Malattia infiammatoria intestinale cronica
- Insufficienza respiratoria/BPCO riacutizzata
- Infarto miocardico acuto
- Obesit  (BMI > 30)
- Pillola contraccettiva e terapia ormonale sostitutiva post-menopausa dal primo mese di assunzione e per 30 giorni dalla sospensione
- Trombofilia congenita eterozigote*
- Varici importanti (insufficienza venosa cronica)
- Storia familiare di malattia tromboembolica venosa
- Presenza di CVC
- Sindrome nefrosica
- Recente (< 1 mese) chirurgia e/o trauma
- Malattia infettiva acuta
- Apparecchio gessato arti inferiori

* Eterozigosi per fattore V Leiden o protrombina G20210A

** Difetto di antitrombina, proteina C, proteina S, omozigosi per fattore V Leiden o protrombina G20210A o doppia eterozigosi

1,5 punti per item

- Immobilit  (> 3 giorni)
- 2 punti per item
- Emiplegia o paraplegia da danno neurologico
- Cancro in fase attiva
- Insufficienza respiratoria con ventilazione meccanica non invasiva
- Chemioterapia o radioterapia o ormonoterapia
- Scompenso cardiaco III IV classe NYHA
- Storia personale di tromboembolia venosa
- Trombofilia congenita maggiore**
- Sindrome da anticorpi antifosfolipidi
- Sindrome mieloproliferativa
- Sepsis
- Gravidanza o puerperio (< 6 settimane dal parto)

3 punti per item

- Trauma grave (soprattutto con fratture di: colonna vertebrale, pelvi, arti inferiori)

Rischio globale =

TOTALE

Strategie di prevenzione della TVP di provata efficacia

Rischio*	Strategie	Somministrazione	Durata
	0 Mobilizzazione precoce		
RISCHIO MEDIO	1 Eparina a basso peso molecolare	EBPM: dose < 3400 UI/die <u>1° dose:</u> 12h prima <u>Dosi successive:</u> ogni 24h, iniziando almeno 12 ore dopo l'intervento In caso di anestesia spinale/epidurale la dose deve essere somministrata almeno 4h dopo la rimozione dell'ago/catetere	Di norma: 7 giorni In caso di immobilità prolungata e/o complicanze, la durata dovrà essere valutata nel singolo paziente
	2 Eparina a basso peso molecolare	EBPM: dose > 3400 UI/die <u>1° dose:</u> 12h prima <u>Dosi successive:</u> ogni 24h, a partire da 12h dopo l'intervento In caso di anestesia spinale/epidurale la dose deve essere somministrata almeno 4h dopo la rimozione dell'ago/catetere	Di norma: 7 giorni Variabile a seconda dei tempi di mobilizzazione (consigliabile almeno 15 giorni). Negli oncologici è preferibile <u>prolungarla sino a 30 giorni</u> . In caso di immobilità prolungata e/o complicanze, la durata dovrà essere valutata nel singolo paziente
RISCHIO ELEVATISSIMO	** 3 Eparina a basso peso molecolare o fondaparinux*** + eventualmente mezzi fisici (calze/gambaletti antitrombo, compressione pneumatica intermittente)	EBPM: dose > 3400 UI/die <u>1° dose:</u> 12h prima (eparina) 6-24h dopo (fondaparinux) <u>Dosi successive:</u> ogni 24h, a partire da 12h dopo l'intervento In caso di anestesia spinale/epidurale la dose deve essere somministrata almeno 4h dopo la rimozione dell'ago/catetere Le CCG devono essere indossate dall'ingresso in sala operatoria sino alla dimissione. La CPI deve essere applicata nel perioperatorio e mantenuta sino alla mobilizzazione	Limite minimo: 7 giorni Variabile a seconda dei tempi di mobilizzazione (consigliabile almeno 15 giorni). Negli oncologici è preferibile <u>prolungarla sino a 30 giorni</u> . In caso di immobilità prolungata e/o complicanze, la durata dovrà essere valutata nel singolo paziente
<p>* Nei pazienti ad elevato rischio di sanguinamento considerare l'opportunità di usare solo mezzi fisici.</p> <p>** Al progressivo aumentare del punteggio di rischio sopra a 3, è rafforzata l'indicazione all'uso dei mezzi fisici</p> <p>*** Fondaparinux indicato solo in chirurgia addominale maggiore in particolare oncologica. Per la rimozione di catetere epidurale in corso di fondaparinux attendere 36 ore dall'ultima somministrazione ed eseguire la successiva somministrazione 12 ore dopo.</p> <p>In caso di uso di eparina, controllare la conta piastrinica a giorni alterni la prima settimana e, se prosegue il trattamento, dopo 15 giorni dall'inizio della terapia.</p>			

Non si applica profilassi farmacologica a causa di:

Data: __ / __ / ____

Firma del Medico: _____

Prescritta profilassi a domicilio

SI NO

Data: __ / __ / ____

Firma del Medico: _____

Linee guida per la profilassi del tromboembolismo venoso in chirurgia ortopedica

Introduzione

I pazienti sottoposti a procedure chirurgiche ortopediche cosiddette maggiori (che includono la chirurgia protesica d'anca e di ginocchio), sono in una delle categorie a maggior rischio di tromboembolismo venoso, cioè di trombosi venosa profonda e di embolia polmonare (EP); questo rischio è presente non solo nei giorni immediatamente successivi all'intervento, ma si protrae anche nelle 4-5 settimane successive.

In base ai risultati di diversi studi clinici, nei quali a tutti i pazienti sottoposti a procedure di chirurgia ortopedica maggiore veniva eseguito uno screening per la TVP mediante esecuzione di flebografia, in assenza di misure di profilassi antitrombotica l'incidenza di TVP varia dal 40% al 60%; in particolare, l'incidenza di TVP prossimale (ossia di una trombosi localizzata nel distretto venoso femoro-popliteo) varia dal 10% al 30%, con un considerevole impatto sul successivo rischio di EP (Geerts 2008). Nonostante, infatti, questi trombi evidenziati con lo screening flebografico per lo più rimangano asintomatici e tendano a risolversi spontaneamente, in alcuni pazienti possono propagarsi o recidivare, così determinando un'occlusione sintomatica del vaso o l'embolizzazione al polmone.

L'incidenza di EP dopo chirurgia ortopedica maggiore e in assenza di misure di prevenzione può così variare dall'1% al 10%. Non di rado, gli episodi di TEV sintomatico si verificano dopo che i pazienti sono stati dimessi dall'ospedale, anche a distanza di alcune settimane dalla procedura chirurgica.

Meno studiati invece sono stati altri tipi di intervento (chirurgia minore e traumatologia).

Stratificazione del rischio tromboembolico

Allo scopo di definire il rischio di TEV nel paziente ricoverato, si è elaborata una scheda di rilevazione individuale del rischio costituita da due parti di cui una relativa alle caratteristiche del paziente e una relativa alla procedura chirurgica.

Rischio individuale

Il gruppo di lavoro ha concordato che le caratteristiche individuali dei pazienti che vanno ad aggiungersi e a incrementare il rischio di TEV relativo alla procedura chirurgica debbano essere comuni e ugualmente pesate per tutti gli ambiti medici e chirurgici. Per la sua definizione si veda parte generale. La valutazione del rischio individuale è inclusa in tutte le schede di valutazione del rischio.

Tabella 4. Dimensione del rischio di TEV in relazione al distretto anatomico e al tipo di intervento.

rischio	distretto	procedura
basso (punteggio 0)	arto inferiore e rachide	piede ernia del disco dinamizzazione artroscopia ginocchio
	arto superiore	tendini e nervi, mano, biopsie osteosintesi per frattura o pseudoartrosi osteotomie correttive artroscopia artrodesi applicazione fissatore esterno rimozione/dinamizzazione mezzo di sintesi chirurgia su parti molli spalla (non protesica)
medio (punteggio 1)	arto inferiore	tendini e nervi periferici, biopsie osteosintesi piccoli segmenti per frattura o pseudoartrosi artrodesi piccoli segmenti applicazione fissatore esterno rimozione di mezzi di sintesi interni artroscopia caviglia chirurgia su parti molli ginocchio (non protesica)
	arto superiore	spalla e gomito protesica ricostruttiva parti molli e osso
	rachide	scheletrica rachide frattura vertebrale somatica
elevato (punteggio 2)	arto inferiore e bacino	tendini e nervi periferici, biopsie osteosintesi piccoli segmenti per frattura o pseudoartrosi artrodesi piccoli segmenti applicazione fissatore esterno rimozione mezzi di sintesi interni artroscopia caviglia chirurgia su parti molli ginocchio (non protesica)

Rischio relativo alla procedura chirurgica

Gli studi disponibili sul rischio tromboembolico nel paziente sottoposto a chirurgia ortopedica maggiore e sull'effetto dei diversi tipi di profilassi sono assai più numerosi che per qualunque altro tipo di paziente per cui sia indicata la profilassi antitromboembolica. Meno studiato invece è tutto il settore della chirurgia minore e della traumatologia (fatta eccezione per la frattura del collo femorale).

Protesi elettiva d'anca

Senza profilassi, l'incidenza di TVP è pari al 50% (circa il 18% prossimale), mentre quella di embolie polmonari fatali è intorno al 2%. Numerosi studi sono disponibili in letteratura sulla profilassi del TEV.

L'uso degli **anticoagulanti orali**, ancora molto diffuso in Nord-America, è considerato accettabile dalle linee guida internazionali come profilassi in questo intervento, purché monitorato adeguatamente (INR da raggiungere tra 2 e 3). Il gruppo di lavoro, nonostante le prove di letteratura, non ne raccomanda l'impiego routinario per la sua minore efficacia e per le difficoltà di gestione.

L'**eparina non frazionata (ENF)** a basse dosi conferisce una protezione incompleta, riducendo la frequenza di TVP del 30% circa. L'ENF, a dosi aggiustate per provocare un allungamento dell'APTT fino ai limiti superiori della norma e le **eparine a basso peso molecolare (EBPM)** consentono una riduzione dell'incidenza delle TVP totali e delle TVP prossimali pari al 70% circa con un'efficacia superiore a quella degli anticoagulanti orali. Le EBPM sono più maneggevoli e altrettanto efficaci dell'ENF a dosi aggiustate, profilassi che non viene in pratica utilizzata, nonostante la sua efficacia, perché troppo complessa.

Le EBPM hanno rappresentato negli ultimi anni il farmaco di scelta nella prevenzione del TEV dopo intervento di artroprotesi d'anca e molti studi dimostrano che si tratta di una scelta con buon equilibrio costo-efficacia.

L'enoxaparina è la EBPM più studiata in chirurgia ortopedica. Due dosaggi diversi sono stati impiegati di qua e di là dall'Atlantico: in Europa 40 mg (4.000 UI) una volta al dì iniziando la sera prima dell'intervento; in Nord-America 30 mg (3.000 UI) ogni 12 ore iniziando postoperatoriamente, in genere la mattina successiva. Studi di confronto fra le due modalità hanno dato risultati contraddittori.

La dalteparina, la nadroparina e la reviparina hanno efficacia paragonabile a quella dell'enoxaparina anche se quest'ultima vanta studi realizzati sul maggior numero di pazienti.

Scarsamente documentate, ma probabilmente con efficacia analoga alle precedenti sono la parnaparina e la bemiparina.

L'associazione con **calze elastiche** potrebbe ulteriormente ridurre l'incidenza di TVP senza aumentare il rischio emorragico. Le sole calze elastiche, invece, sono insufficienti, anche nei pazienti che ricevono anestesia spinale.

Nonostante singole segnalazioni di efficacia dei mezzi fisici, in particolare la **compressione pneumatica intermittente (CPI)**, le linee guida internazionali più recenti non li considerano adatti a essere impiegati da soli, per la scarsa efficacia nella prevenzione delle trombosi prossimali e per difficoltà di adesione alla terapia dei pazienti.

La CPI, nei pazienti sottoposti a sostituzione totale d'anca, riduce la TVP dal 43,6% al 21%, offrendo un'alternativa ai chirurghi e ai pazienti con controindicazioni alla profilassi farmacologica. Può essere inoltre impiegata come metodo aggiuntivo per i soggetti a rischio particolarmente elevato. In un recente studio randomizzato condotto su 131 pazienti sottoposti a sostituzione totale d'anca e sostituzione totale di ginocchio, la combinazione di EBPM e CPI è stata più efficace della combinazione di EBPM più calze elastiche (incidenza di TVP 0% contro 28%) (Nicolaidis 2006). Una revisione Cochrane e una precedente metanalisi hanno dimostrato che le calze ela-

stiche sono efficaci nel ridurre la TVP nei pazienti ospedalizzati, ma vi sono pochi studi robusti sul loro uso nella chirurgia ortopedica. Inoltre, vi sono degli svantaggi nell'uso delle calze nei casi traumatici, in cui l'arto deve essere regolarmente ispezionato. Poiché altri metodi preventivi sono più efficaci, la compressione elastica da sola non è raccomandata.

Oltre alla CPI sono disponibili altri mezzi fisici attivi di profilassi (*foot pump*, eccetera). È opinione del gruppo di studio che, se i mezzi fisici attivi sono più efficaci della compressione elastica, non è possibile stabilire nel loro ambito la superiorità dell'uno rispetto all'altro, che dipende dalle caratteristiche del paziente, dal tipo di intervento e dalla disponibilità in reparto.

Per quanto riguarda **fondaparinux**, una superiore efficacia è risultata statisticamente significativa nei confronti dell'enoxaparina somministrata secondo l'uso europeo (4.000 U ogni 24 ore iniziando la sera prima dell'intervento), mentre non ha raggiunto la significatività statistica nei confronti della modalità utilizzata in Nord-America, cioè 3.000 U ogni 12 ore iniziando il giorno dopo l'intervento. La profilassi con fondaparinux veniva cominciata sempre a partire dalla sesta ora dalla fine dell'intervento chirurgico. In base a ulteriori studi che hanno dimostrato che l'efficacia di fondaparinux è conservata anche iniziando il trattamento il mattino dopo l'intervento (Colwell 2006), le linee guida ACCP del 2008 (Geerts 2008) raccomandano una finestra di 6-24 ore per l'inizio della profilassi con questo farmaco. Il gruppo di lavoro ritiene comunque che, se possibile, si debba iniziare la profilassi al più presto dopo la sesta ora dall'intervento.

A giudizio del gruppo di lavoro nei pazienti con caratteristiche intrinseche che configurino un alto rischio trombotico va sempre presa in considerazione la possibilità di una profilassi farmacologica con fondaparinux per il quale è stata dimostrata, nei confronti di enoxaparina, una minore incidenza di TVP postoperatorie rilevate flebograficamente, mentre i due farmaci sono equivalenti nella prevenzione del TEV sintomatico. Differenze in termini di rischio emorragico non sembrano invece clinicamente sostanziali.

Dabigatran, farmaco registrato in Italia dopo l'approvazione del EMA (European Medicines Agency), somministrato per os dopo l'intervento, è risultato efficace e sicuro quanto enoxaparina somministrata secondo l'uso europeo (4.000 U ogni 24 ore iniziando la sera prima dell'intervento), ma meno efficace di enoxaparina come somministrata in Nord-America (3.000 U ogni 12 ore iniziando il giorno dopo l'intervento) (Eriksson 2007 a).

Rivaroxaban, somministrato per os dopo l'intervento, ha dimostrato una efficacia superiore nei confronti di enoxaparina, somministrata secondo il protocollo europeo (4.000 U ogni 24 ore iniziando la sera prima dell'intervento) senza un significativo aumento delle emorragie maggiori (Eriksson 2008, Kakkar 2008). Anche questo farmaco è stato registrato in Italia dopo l'approvazione EMA.

Per quanto riguarda la durata ottimale della profilassi per i pazienti sottoposti a protesi d'anca elettiva, diversi studi e metanalisi hanno dimostrato una significativa riduzione delle TVP nei pazienti randomizzati a un trattamento prolungato per 4-5 settimane con EBPM rispetto ai controlli che avevano ricevuto la profilassi antitrombotica solo fino alla dimissione. Viene pertanto confermato che, nei pazienti sottoposti a questo tipo di intervento, vi è una persistente attivazione della coagulazione associata a prolungata riduzione del flusso sanguigno. Nella scelta della durata della profilassi farmacologica assume un ruolo importante il grado di mobilitazione raggiunto dal paziente.

La necessità di proseguire la profilassi antitrombotica a domicilio viene contestata da alcuni autori, dal momento che la grande maggioranza di queste TVP tardive è rappresentata da trombosi distali, poco pericolose, e che i gravi eventi tromboembolici sono molto rari. Occorre considerare, tuttavia, anche altri aspetti. Innanzitutto, è stato dimostrato che anche le trombosi venose distali asintomatiche determinano segni e sintomi di sindrome post-trombotica in numerosi pazienti. Inoltre, anche i pochi casi di EP fatale che insorgono a domicilio in pazienti reduci da un intervento di chirurgia ortopedica maggiore, dovrebbero essere prevenuti.

Poiché vari studi hanno dimostrato sia un'elevata frequenza di TVP tardive, sia una probabilità del 20% delle trombosi distali di progredire in senso prossimale, con seguente possibilità di EP, sia l'efficacia delle EBPM, non attuare la prevenzione potrebbe determinare un problema medico legale.

Protesi elettiva di ginocchio

L'intervento per artroprotesi elettiva di ginocchio è associato a un rischio di complicanze tromboemboliche venose ancora più elevato rispetto all'intervento per protesi d'anca (60-80% di TVP senza profilassi). Tuttavia, l'incidenza di TVP sovrappoplitea è inferiore rispetto al gruppo di pazienti trattati per sostituzione totale d'anca. I dati relativi alla sostituzione totale d'anca non dovrebbero essere estrapolati dunque alla sostituzione totale di ginocchio.

Un'incidenza maggiore è stata riportata nei pazienti in cui il laccio emostatico era mantenuto per un tempo superiore ai 60 minuti.

Risultati promettenti sono stati ottenuti con la **CPI** in studi di dimensioni limitate ma la *compliance* dei pazienti è bassa e la CPI risulta di impiego piuttosto difficoltoso, dovendosi avviare precocemente nel periodo postoperatorio. Sono da preferire dispositivi alternativi (tipo *foot pump*). Le calze elastiche si sono dimostrate da sole assolutamente inefficaci.

Complessivamente, le EBPM si sono dimostrate più efficaci con un'incidenza di TVP totali intorno al 25-30% contro il 40-45% degli anticoagulanti orali e dell'eparina non frazionata a dosi fisse. Gli **anticoagulanti orali**, ancora molti usati in Nord-America e accettati dalle linee guida internazionali come profilassi in questo intervento purché determinino un INR tra 2 e 3, non sono raccomandati da questo gruppo di lavoro, nonostante le prove di letteratura per la scarsa efficacia e la difficoltà di gestione.

Sulla base dei risultati registrati dai vari studi, per l'artroprotesi totale di ginocchio sembra raccomandabile una profilassi combinata comprendente EBPM + mezzi fisici.

Esistono pochi studi eseguiti con **EBPM** nella profilassi a lungo termine in pazienti sottoposti a protesi di ginocchio, ma i dati disponibili non sembrano al momento sufficienti per confermare i positivi risultati dimostrati dopo intervento di protesi d'anca. L'effetto dell'estensione della profilassi con EBPM per 30-42 giorni dopo la dimissione sulla TVP sintomatica in pazienti sottoposti a sostituzione totale di ginocchio è inferiore a quello osservato nei pazienti sottoposti a sostituzione totale d'anca (Nicolaidis 2006).

Nella scelta della durata della profilassi farmacologica assume un ruolo importante il grado di mobilitazione raggiunto dal paziente. Le recenti linee guida ACCP (Geerts 2008) suggeriscono una profilassi prolungata come dopo l'intervento sull'anca.

I risultati complessivamente insoddisfacenti ottenuti con i farmaci antitrombotici classici rendo-

no questi pazienti eligibili per la profilassi con **fondaparinux**, anche se questo suggerimento è basato sui risultati di un unico studio. Fondaparinux si è dimostrato significativamente più efficace di enoxaparina, ma ha causato sanguinamenti maggiori più frequenti (Bauer 2001).

Recentemente è stato registrato in Italia per questa indicazione anche **dabigatran** che si è dimostrato equivalente per efficacia e sicurezza a enoxaparina somministrata con modalità europea nello studio R-model (Eriksson 2007 b).

Anche rivaroxaban è stato registrato in questa indicazione dimostrando nei due studi di fase III RECORD 3 e RECORD 4 (Lassen 2008, Turpie 2009) una superiorità statisticamente significativa nella riduzione degli eventi tromboembolici rispetto ad enoxaparina, senza significativo aumento dei sanguinamenti maggiori.

Frattura d'anca

I pazienti operati per frattura del terzo superiore del femore sono ad alto rischio tromboembolico, con una frequenza di TVP senza profilassi pari a circa il 50% e di EP fatale dal 4 al 12%. Il periodo a rischio di TEV si protrae per 2-3 mesi dopo la frattura d'anca con un rischio complessivo di morte a 90 giorni del 13% (Nicolaidis 2006).

Le indicazioni per la prevenzione del TEV in pazienti con frattura del terzo prossimale del femore ricalcano dunque quelle delle chirurgie ortopediche maggiori. I dati presenti in letteratura non consentono di raccomandare l'aspirina quale unico mezzo di prevenzione in questi pazienti, così come in tutti quelli sottoposti a chirurgia maggiore. Sono scarsi gli studi disponibili sulla profilassi con anticoagulanti: simili risultati sono stati riportati con gli anticoagulanti orali, le EBPM e l'ENF a basse dosi, con cui ci si può attendere una riduzione delle TVP al 20-25%. In caso di frattura di femore, la profilassi viene in genere iniziata al momento della diagnosi e, se si usano le EBPM, si lascia un intervallo di almeno 8 ore prima dell'intervento (o 12 in caso di anestesia spinale).

Un ritardo del ricovero e dell'intervento chirurgico per le fratture di anca si associa a un'aumentata incidenza di TVP pre-chirurgica. Quando il ritardo è uguale o superiore alle 48 ore, l'incidenza di TVP preoperatoria (diagnosticata mediante venografia) può raggiungere il 62% per tutte le TVP e il 14% per la TVP prossimale. Pertanto, è fortemente raccomandato che, se si prevede un ritardo nell'intervento, la profilassi con eparina sia incominciata il più precocemente possibile dopo la frattura: le **EBPM** sono i farmaci di prima scelta. La profilassi dovrebbe essere ricominciata quando sia stata raggiunta un'emostasi postoperatoria.

Non esistendo studi sulla durata del trattamento appare ragionevole regolarsi come nella protesi elettiva d'anca.

Il gruppo di lavoro, nonostante le prove di letteratura, non raccomanda l'impiego routinario degli **anticoagulanti orali** per la loro minore efficacia e per le difficoltà di gestione, né quello di ENF, ormai obsoleto negli interventi di chirurgia ortopedica maggiore.

Anche per questi pazienti i risultati complessivamente insoddisfacenti ottenuti con i farmaci anti-trombotici classici sono un'indicazione per la profilassi con **fondaparinux** che si è dimostrato superiore a enoxaparina (Eriksson 2001). Uno studio *ad hoc* ha paragonato fondaparinux somministrato per una sola settimana con fondaparinux somministrato per quattro settimane, dopo intervento per frattura di femore, evidenziando una notevole differenza nell'efficacia relativa (- 96% di riduzione del rischio relativo con la profilassi prolungata) (Eriksson 2003).

Nella frattura d'anca nessuno studio ha valutato i nuovi anticoagulanti orali dabigatran e rivaroxaban che dunque non sono indicati in questi pazienti.

Chirurgia artroscopica del ginocchio

Gli interventi eseguiti in artroscopia di ginocchio stanno diventando sempre più frequenti. Per questo motivo, la possibile insorgenza di complicazioni tromboemboliche successive alla procedura ha ricevuto notevole attenzione negli ultimi anni. Esistono dati provenienti da studi flebografici che riportano un'incidenza di TVP simile a quella osservata in altre chirurgie a rischio moderato-grave (18% TVP totali e 5% di TVP prossimali) anche se altri studi condotti con ultrasuoni hanno riportato frequenze minori. L'applicazione del laccio appare essere un fattore di rischio aggiuntivo, ma, d'altro canto, consente la riduzione dei tempi procedurali.

Non sono disponibili molti studi controllati sull'impiego di misure farmacologiche. In uno studio condotto in pazienti a basso rischio la profilassi con reviparina (alla dose, tarata sul rischio medio, di 1.750 UI/dì) per una media di 8 giorni, si accompagnava a una riduzione dal 4,1% allo 0,85% delle TVP. In un altro studio, è stata utilizzata dalteparina 2.500 UI o 5.000 UI/dì (a seconda che il peso del paziente fosse < o > di 70 kg) per 4 settimane. La frequenza di TVP passava dal 15,6% al 1,5%.

Gli esiti di entrambi questi studi erano valutati ecograficamente. È ignota l'efficacia relativa di ENF e **EBPM** e l'efficacia di mezzi non farmacologici.

Nei casi di immediata mobilizzazione e rapida dimissione dopo meniscectomia artroscopica, una profilassi con EBPM a dosaggio per il rischio medio può essere probabilmente raccomandata con durata breve (5-7 giorni) dopo la procedura. Nel caso invece di ricostruzione ligamentosa, la durata dovrebbe essere prolungata fino a completa mobilizzazione e il dosaggio di EBPM dovrebbe essere quello del rischio elevato. Quest'ultima raccomandazione vale anche per i pazienti con fattori di rischio aggiuntivi. Nel caso di interventi a rischio moderato sembra ragionevole, in assenza di un consenso generale, attenersi nella maggior parte dei casi alle modalità di profilassi con dosi di eparina più basse: dalteparina 2.500 UI/dì, nadroparina 2.850 UI/dì, reviparina 1.750 UI/dì, mentre per l'enoxaparina in ortopedia viene comunque raccomandato un unico dosaggio di 4.000 UI/dì.

Altre fratture e altri interventi elettivi sull'arto superiore

Si tratta di un capitolo piuttosto vasto ed eterogeneo che include i traumatismi chirurgici dell'arto inferiore (fratture e lussazioni), la chirurgia oncologica ad alto rischio (asportazione di voluminose neoformazioni di parti molli e osso e relativa ricostruzione), la chirurgia elettiva e traumatologica "minore" dell'arto inferiore (correzione di alluce valgo, sintesi di fratture metatarsali, eccetera) e la chirurgia oncologica a basso rischio (biopsie delle parti molli ed osso con ago o incisionali, asportazione di piccole neoformazioni delle parti molli e osso).

Va detto subito che, anche in assenza di studi specifici, nella chirurgia oncologica maggiore, per le caratteristiche individuali del paziente, vi è sempre indicazione per la profilassi con EBPM alla dose dell'alto rischio. Analogo atteggiamento va riservato alla chirurgia oncologica minore, con esclusione delle procedure che non comportano immobilizzazione e in assenza di altre condizioni individuali di rischio. Non è possibile fornire una stima accurata dell'incidenza di

TEV nei pazienti con frattura degli arti inferiori o con lesioni delle parti molli, in quanto gli studi flebografici sono limitati. Si stima, tuttavia, che le fratture degli arti siano associate a una frequenza complessiva di TVP compresa fra il 6% e il 45%, con il 4-8% di TVP prossimali. Le lesioni delle parti molli (per esempio tendini) trattate con apparecchi gessati o bendaggi rigidi sarebbero gravate da una frequenza di TVP minore. Uno studio ha dimostrato che l'impiego di enoxaparina alla dose di 3.000 UI x 2/dì per 14 giorni è più efficace di quello dell'ENF a basse dosi fisse nel ridurre l'incidenza di TVP nei pazienti con fratture degli arti inferiori. In un altro studio, 440 pazienti con frattura di gamba o rottura di tendine d'Achille che richiedevano una immobilizzazione di almeno 5 settimane in apparecchio gessato, venivano randomizzati a placebo o una **EBPM** a dosaggio medio (reviparina 1.750 unità/dì). L'incidenza di TVP flebografica (prevalentemente in sede distale) era del 19% nel gruppo placebo e del 9% nei pazienti trattati. Analoghi risultati sono stati ottenuti in un simile studio che ha utilizzato dosi moderate di tinzaparina (non disponibile in Italia) con una riduzione, seppur non statisticamente significativa, delle TVP dal 17% al 10%. Questi studi forniscono le basi per raccomandare una profilassi con EBPM a dosi moderate in tutti i pazienti con fratture degli arti inferiori che comportino immobilità prolungata. La scarsa letteratura disponibile sull'incidenza di TEV dopo chirurgia del piede e della caviglia indicherebbe un basso rischio. Gli studi disponibili pongono tuttavia l'accento sull'importanza di mobilizzazione e carico precoci quali accorgimenti preventivi efficaci. È ragionevole ritenere peraltro che in pazienti con fattori di rischio personali o che non siano prontamente mobilizzati, sia opportuna una profilassi antitrombotica. In particolare, a giudizio del gruppo di lavoro, l'artroscopia di caviglia comporta un rischio maggiore di quella di ginocchio e dovrebbe sempre essere eseguita con profilassi farmacologica.

Fratture della pelvi

La TVP è una complicanza grave e frequente delle fratture della pelvi in seguito a trauma. L'evento traumatico stesso determina una ipercoagulabilità aggravata dall'immobilizzazione degli arti inferiori e in alcuni casi dal traumatismo diretto sui vasi venosi e conseguente danno endoteliale. Inoltre, il trattamento chirurgico della maggior parte di queste fratture aumenta il rischio di TVP la cui incidenza varia dal 6 al 54%.

Una profilassi antitrombotica sia preoperatoria che postoperatoria è stata suggerita da vari studi, in modo da prevenire la morbilità e la mortalità associate al TEV. I principali fattori di rischio da considerare in relazione al trauma sono l'età, il sesso, il BMI, malattie pregresse e terapie farmacologiche in atto.

La profilassi del TEV va iniziata prima possibile, utilizzando mezzi fisici come la **compressione pneumatica intermittente** al polpaccio e la compressione elastica con **calze antitrombo** e **EBPM** (alle dosi per il rischio elevato) laddove non altrimenti controindicata.

Nei pazienti sottoposti a intervento, la profilassi antitrombotica va comunque proseguita con compressione pneumatica intermittente al polpaccio, calze antitrombo e EBPM (alle dosi per il rischio elevato) o warfarin (INR 2-3) da mantenere fino alla mobilizzazione completa. Nei pazienti con caratteristiche individuali di rischio trombotico elevato, la sorveglianza clinica deve essere continua. Importante la valutazione del bilancio tra perdita ematica e parametri ematici coagulativi.

Chirurgia dell'arto superiore

Il rischio di TEV nella chirurgia dell'arto superiore in assenza di una profilassi antitrombotica nell'esperienza locale e nella revisione della letteratura nazionale e internazionale sembra essere molto basso, anche se non sono disponibili dati certi. La minore stasi venosa che si determinerebbe per l'immobilizzazione in apparecchio gessato dell'arto superiore e la maggiore attività fibrinolitica delle vene di questo distretto, potrebbero essere un motivo per non estrapolare gli schemi di profilassi per l'arto inferiore. In realtà, la non trascurabile frequenza di EP a partenza da una TVP dell'arto superiore, induce a non scartare a priori l'opportunità di una profilassi antitrombotica anche per questo settore, almeno in casi selezionati. Questi sono dipendenti non tanto dal tipo di intervento, anche se si riferiscono in particolare ai traumatismi dell'omero quando trattati in apparecchio gessato (o comunque incruentamente, anche temporaneamente) e alla chirurgia maggiore (protesi di spalla) o artroscopica (a livello della spalla), quanto dalle caratteristiche del paziente (anamnesi di TEV, soggetti anziani con limitazione della deambulazione, eccetera).

Il gruppo di lavoro ha ritenuto peraltro di considerare a maggior rischio la chirurgia protesica di spalla e gomito, per la quale viene suggerita comunque una profilassi farmacologica.

La collocazione dei diversi interventi nelle singole classi di rischio tiene conto anche di altri fattori comuni ad altri tipi di chirurgia:

- complessità della procedura chirurgica (aumento del rischio negli interventi di protesi d'anca e di ginocchio e in quelli eseguiti per patologia oncologica, di elevata complessità e associati a estese dissezioni);
- durata complessiva dell'intervento (le procedure superiori a 30-40 minuti presentano un rischio aumentato);
- sede dell'intervento;
- organo bersaglio (la chirurgia pancreatica e prostatica presentano un incremento del rischio);
- accesso laparoscopico (lo pneumoperitoneo prolungato rappresenta un fattore di rischio).

Protocollo di profilassi

La profilassi è basata sull'utilizzo di:

- mezzi meccanici (calze elastiche a compressione graduata, CCG-, compressione pneumatica intermittente, CPI e altri dispositivi). Questi sono da utilizzare da soli in pazienti a basso rischio di TEV o con controindicazione ai mezzi farmacologici per alto rischio emorragico e, in aggiunta ai mezzi farmacologici, nei pazienti ad altissimo rischio di TEV e a rischio emorragico non elevato;
- farmaci anticoagulanti (eparine, fondaparinux, dabigatran, rivaroxaban e altri anticoagulanti).

In chirurgia ortopedica le eparine a basso peso molecolare e il fondaparinux rappresentano oggi la profilassi farmacologica di riferimento. L'uso di fondaparinux è indicato solo nella chirurgia ortopedica maggiore protesica elettiva di anca e ginocchio e nella frattura di collo femorale (secondo scheda tecnica). Andrebbe sempre utilizzato nei pazienti a maggior rischio di TEV. Altre indica-

zioni su base individuale sono rappresentate da pazienti con controindicazioni assolute o relative all'uso di eparine (allergie, pregressa trombocitopenia da eparina, HIT). Il dosaggio di fondaparinux va adattato alla funzione renale (seguendo la scheda tecnica) e l'inizio della terapia deve essere solo postoperatorio (vedi parte generale per la descrizione dei mezzi di profilassi e le modalità di loro utilizzo).

In chirurgia maggiore, la durata della profilassi farmacologica è almeno di 35 giorni. In ogni caso è variabile a seconda del grado di rischio, della ripresa della mobilitazione e della patologia di fondo (Kearon 2003).

Speciali attenzioni vanno riservate nella personalizzazione della profilassi in pazienti ad alto rischio emorragico, con insufficienza renale, obesi, di ambito pediatrico e sottoposti ad anestesia neurassiale (vedi parte generale)

Raccomandazioni

- **Pazienti a basso rischio (score 0): si raccomanda la semplice mobilizzazione precoce (prova I A).**
- **Pazienti a rischio moderato (score 1): si raccomanda l'impiego di profilassi con ENF nella misura di 5.000 U x 2/dì, oppure con EBPM a dosaggio inferiore a 3.400 U/dì (a seconda dei diversi prodotti) in mono somministrazione.**
- **Si raccomanda solo profilassi meccanica nei casi in cui vi siano controindicazioni alla profilassi farmacologica (prova I A).**
- **Pazienti ad alto rischio (score 2): si raccomanda profilassi con EBPM in dosi superiori a 3.400 U/dì (a seconda dei diversi prodotti) (prova I A).**
- **Pazienti ad altissimo rischio (fattori multipli, score >3): si raccomanda che la profilassi farmacologica sia associata a CCG e/o a CPI (prova I A).**
- **Fondaparinux, dabigatran e rivaroxaban vanno utilizzati nel rispetto delle indicazioni della scheda tecnica in pazienti ad altissimo rischio (prova I A).**

Bibliografia

- Bauer KA et al Steering Committee of the Pentasaccharide in Major Knee Surgery Study. Fondaparinux compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after elective major knee surgery. N Engl J Med 2001; 345: 1305-1310.
- Colwell CW Jr et al. Flexibility in administration of fondaparinux for prevention of symptomatic venous thromboembolism in orthopaedic surgery. J Arthroplasty 2006; 21: 36-45.
- Eriksson BI et al. Steering Committee of the Pentasaccharide in Hip-Fracture Surgery Study. Fondaparinux compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after hip-fracture surgery. N Engl J Med 2001; 345: 1298-304.
- Eriksson BI et al. PENTasaccharide in HIP-FRActure Surgery Plus Investigators. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with fondaparinux after hip fracture

- surgery: a multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1337-42.
- Eriksson BI et al. RE-NOVATE Study Group. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet* 2007; 370: 949-56.
- Eriksson BI et al. RECORD1 Study Group. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med* 2008; 358: 2765-75.
- Eriksson BI et al. RE-MODEL Study Group. Oral dabigatran etexilate versus subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement. The RE-MODEL randomized trial. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 2178-85.
- Geerts WH et al. American College of Chest Physicians. Prevention of Venous Thromboembolism. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133: S381-454.
- Kakkar AK et al RECORD 2 Investigators. Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 31-9.
- Kearon C. Duration of Venous Thromboembolism Prophylaxis After Surgery. *Chest* 2003; 124: 386-392.
- Lassen MR et al. RECORD 3 Investigators. Rivaroxaban versus Enoxaparin for Thromboprophylaxis after Total Knee Arthroplasty. *N Engl J Med* 2008; 358: 2776-86.
- Nicolaides AN et al. Cardiovascular Disease Educational and Research Trust; Cyprus Cardiovascular Disease Educational and Research Trust; European Venous Forum; International Surgical Thrombosis Forum; International Union of Angiology; Union Internationale de Phlébologie. Prevention and treatment of venous thromboembolism. International Consensus Statement (Guidelines according to scientific evidence). *Int Angiol* 2006; 25: 101-161.
- Turpie AG et al. RECORD 4 Investigators. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD 4): a randomised trial. *Lancet* 2009; 373: 1673-80.

Algoritmo per la definizione del rischio tromboembolico in Chirurgia ortopedica

Nome _____ Cognome _____ Et  < 40 $40-59$ $60-74$ ≥ 75 $1,5$

Motivo dell'intervento _____

CLASSIFICAZIONE DELL'INTERVENTO RISPETTO AL RISCHIO DI TVP

Chirurgia a rischio basso 0

ARTO INF. E RACHIDE

- Piede
- Ernia del disco
- Dinamizzazione
- Artroscopia ginocchio

ARTO SUPERIORE

- Tendini e nervi, mano, biopsie
- Osteosintesi per frattura o pseudoartrosi
- Osteotomie correttive
- Artroscopia
- Artrodesi
- Applicazione fissatore esterno
- Rimozione/dinamizzazione mezzi di sintesi
- Chirurgia su parti molli
- Spalla (non protesica)

Chirurgia a rischio medio 1

ARTO INFERIORE

- Tendini e nervi periferici, biopsie
- Osteosintesi piccoli segmenti per frattura o pseudoartrosi
- Artrodesi piccoli segmenti
- Applicazione fissatore esterno
- Rimozione mezzi di sintesi interni
- Artroscopia caviglia
- Chirurgia su Parti molli
- Ginocchio (non protesica)

ARTO SUPERIORE

- Spalla e gomito (protesica)
- Ricostruttiva parti molli e osso

RACHIDE

- Scheletrica rachide
- Frattura vertebrale somatica

Chirurgia a rischio elevato 3

ARTO INFERIORE e BACINO

- Osteotomie correttive
- Osteosintesi (cielo aperto) grossi segmenti per frattura o pseudoartrosi
- Artrodesi grossi segmenti
- Osteosintesi per frattura di cotile/bacino o pseudoartrosi
- Oncologica su sede ossea e parti molli
- Ginocchio/anca (protesica)
- Ricostruttiva parti molli e osso

FATTORI DI RISCHIO AGGIUNTIVI PER MALATTIA TROMBOEMBOLICA

1 1 punto per item

- Malattia infiammatoria intestinale cronica
- Insufficienza respiratoria/BPCO riacutizzata
- Infarto miocardico acuto
- Obesit  (BMI > 30)
- Pillola contraccettiva e terapia ormonale sostitutiva post-menopausa dal primo mese di assunzione e per 30 giorni dalla sospensione
- Trombofilia congenita eterozigote*
- Varici importanti (insufficienza venosa cronica)
- Storia familiare di malattia tromboembolica venosa
- Presenza di CVC
- Sindrome nefrosica
- Recente (< 1 mese) chirurgia e/o trauma
- Malattia infettiva acuta
- Apparecchio gessato arti inferiori
- Laccio arti inferiori per <60 min

1,5 1,5 punti per item

- Immobilit  (> 3 giorni)

2 2 punti per item

- Emiplegia o paraplegia da danno neurologico
- Cancro in fase attiva
- Insufficienza respiratoria con ventilazione meccanica non invasiva
- Chemioterapia o radioterapia o ormonoterapia
- Scompenso cardiaco III IV classe NYHA
- Storia personale di tromboembolia venosa
- Trombofilia congenita maggiore**
- Sindrome da anticorpi antifosfolipidi
- Sindrome mieloproliferativa
- Sepsis
- Gravidanza o puerperio (< 6 settimane dal parto)
- Laccio arti inferiori per >60 min

3 3 punti per item

- Trauma grave (soprattutto con fratture di: colonna vertebrale, pelvi, arti inferiori)

Rischio globale =
TOTALE

* Eterozigosi per fattore V Leiden o protrombina G20210A
** Difetto di antitrombina, proteina C, proteina S, omozigosi per fattore V Leiden o protrombina G20210A o doppia eterozigosi

Non si applica profilassi farmacologica a causa di:

Data: ___ / ___ / ___

Firma del Medico: _____

Data: ___ / ___ / ___

Strategie di prevenzione della TVP di provata efficacia

Rischio*	Strategie	Somministrazione	Durata
0	Mobilizzazione precoce		
1 RISCHIO MEDIO	Eparina a basso peso molecolare	1°dose: 12 h prima	Di norma: 7 giorni
		Dosi successive: ogni 24 h, iniziando 12 h dopo l'intervento	In caso di immobilità prolungata e/o complicanze le durate andranno decise caso per caso
		In caso di anestesia spinale/epidurale la dose deve essere somministrata almeno 4 h dopo la rimozione dell'ago/catetere	
2	Eparina a basso peso molecolare	1°dose: 12 h prima	Di norma: 7 giorni
RISCHIO ELEVATO		Dosi successive: ogni 24 h iniziando 12 h dopo l'intervento	In caso di immobilità prolungata e/o complicanze le durate andranno decise caso per caso
		In caso di anestesia spinale/epidurale la dose deve essere somministrata almeno 2 h dopo la rimozione dell'ago/catetere spinale	
3 **	Eparina a basso peso molecolare o fondaparinux o dabigatran*** o rivaroxaban*** + eventualmente mezzi fisici (calze/gambaletti antitrombo, compressione pneumatica intermittente, foot pump)	1°dose: 12 h prima (eparina) 6-24 ore dopo (fondaparinux)**** 1-4 ore dopo (dabigatran)**** 6-10 ore dopo (rivaroxaban)**** Dosi successive: ogni 24 h iniziando 12 h dopo l'intervento Le calze/gambaletti antitrombo vanno indossate dall'ingresso in sala operatoria fino alla dimissione. Gli altri mezzi fisici vanno applicati nel perioperatorio e mantenuti fino a mobilizzazione.	Limite minimo: 7 giorni Si deve considerare l'opportunità di prolungare la profilassi fino a 4-5 settimane nella chirurgia protesica dell'anca e anche più a lungo in tutte le condizioni di immobilità prolungata o quando non è utilizzata la pompa muscolare del polpaccio. Altre situazioni cliniche particolari vanno valutate caso per caso.
RISCHIO ELEVATISSIMO			
<p>* Nei pazienti con rischio elevato di sanguinamento considerare l'opportunità di utilizzare esclusivamente mezzi fisici (preferibilmente compressione pneumatica intermittente).</p> <p>** Al progressivo aumentare del punteggio di rischio sopra a 3, è rafforzata l'indicazione all'uso dei mezzi fisici e di farmaci per i quali ci siano prove di maggiore efficacia rispetto alle eparine.</p> <p>*** Dabigatran e Rivaroxaban sono registrati solo per interventi di sostituzione protesica elettiva di anca e ginocchio.</p> <p>**** Per la rimozione di catetere epidurale in corso di fondaparinux attendere 36 ore dall'ultima somministrazione ed eseguire la successiva somministrazione 12 ore dopo; per rivaroxaban attenersi alla scheda tecnica; non usare dabigatran se previsto mantenimento catetere epidurale.</p> <p>In caso di uso di eparina, controllare la conta piastrinica a giorni alterni la prima settimana e, se prosegue il trattamento, dopo 15 giorni dall'inizio della terapia.</p>			

Linee guida per la profilassi del tromboembolismo venoso in chirurgia ginecologica e ostetrica

Ginecologia

L'incidenza di trombosi venosa profonda dopo chirurgia ginecologica, in assenza di tromboprofilassi, varia dal 15% al 40% ed è simile a quella riportata dopo chirurgia generale maggiore. Ai fini della profilassi degli eventi tromboembolici venosi, nella paziente ginecologica oncologica il trattamento con un'unica modalità di prevenzione (elastocompressione, compressione pneumatica intermittente o EBPM) si accompagna a un'incidenza di TEV che si attesta tra l'1 e il 6,5%; di qui la necessità dell'utilizzo di regimi di prevenzione combinati farmacologici e meccanici. Come riferimenti bibliografici essenziali sono state considerate le linee guida dell'American College of Obstetricians and Gynecologists del 2007 e quelle dell'ACCP (Geerts 2008). Sulla base dell'effetto cumulativo dei fattori di rischio, è possibile identificare diversi livelli di rischio cui applicare in modo differenziato le misure di profilassi.

Allo scopo di definire il rischio individuale di TEV in chirurgia ginecologica è stata elaborata una scheda di definizione globale individuale del rischio costituita da una parte relativa alle caratteristiche del paziente e da una relativa alla procedura chirurgica.

La valutazione del rischio individuale è inclusa in tutte le schede di valutazione del rischio: le caratteristiche individuali dei pazienti che vanno a incrementare il rischio di TEV relativo alla procedura chirurgica sono comuni e ugualmente pesate per tutti gli ambiti medici e chirurgici. Per la loro definizione vedi parte generale.

La collocazione dei diversi interventi nelle singole classi di rischio di TEV tiene conto in particolare di alcuni fattori:

- complessità della procedura chirurgica (aumento del rischio negli interventi eseguiti per patologia oncologica, di elevata complessità e associati a estese dissezioni linfonodali);
- durata complessiva dell'intervento (le procedure superiori a 30-40 minuti presentano un rischio aumentato);
- sede dell'intervento (la chirurgia pelvica presenta un incremento del rischio);
- terapia radiante pelvica;
- approccio chirurgico laparotomico.

Come per gli altri gruppi chirurgici, il gruppo di lavoro ha deciso di non indicare l'eparina non frazionata, ma solo le EBPM nelle istruzioni che seguono le schede (vedi parte generale).

Tabella 5. Dimensione del rischio di TEV in relazione al distretto anatomico interessato e al tipo di intervento.

rischio	procedura
basso (punteggio 0)	asportazione caruncola uretrale biopsia cervicale biopsia vaginale biopsia vulvare conizzazione escissione cisti ghiandola del Bartolino polipectomia raschiamento diagnostico dell'utero revisione cavità uterina
medio (punteggio 1)	annessiectomia colpo isterectomia con/senza annessiectomia escissione cisti ovarica laparoisterectomia con/senza annessiectomia miomectomia plastica vaginale anteriore/posteriore
elevato (punteggio 2)	laparoisterectomia radicale con linfadenectomia laparoisterectomia totale con linfadenectomia linfadenectomia pelvica linfadenectomia lombo aortica vulvectomia radicale

Raccomandazioni

- **Pazienti a basso rischio (score 0): si raccomanda la semplice mobilizzazione precoce (prova I A).**
- **Pazienti a rischio moderato (score 1): si raccomanda l'impiego di profilassi con ENF nella misura di 5.000 U x 2/dì, oppure con EBPM a dosaggio inferiore a 3.400 U/dì (a seconda dei diversi prodotti) in mono somministrazione. Si raccomanda solo profilassi meccanica nei casi in cui vi siano controindicazione alla profilassi farmacologica (prova I A).**
- **Pazienti ad alto rischio (score 2): si raccomanda profilassi con ENF 5.000 U x 3/dì o EBPM in dosi superiori a 3.400 U/dì (a seconda dei diversi prodotti) (prova I A).**
- **Pazienti ad altissimo rischio (fattori multipli, score >3): si raccomanda che la profilassi farmacologica sia associata a CCG e/o a CPI (prova I A).**
- **In pazienti ad altissimo rischio, ad esempio in chirurgia oncologica, la profilassi farmacologica con EBPM deve essere proseguita dopo la dimissione per circa un mese (prova I A).**

Ostetricia (taglio cesareo)

Le donne che partoriscono con taglio cesareo hanno un rischio di tromboembolismo venoso pari a 2-3 volte quello delle donne che partoriscono con parto vaginale, che diventa circa 4 volte nelle pazienti che subiscono un cesareo in urgenza. La presenza di uno dei fattori di rischio generali o specifici per tromboembolismo venoso dovrebbe indurre a prescrivere la profilassi post partum per almeno 7 giorni anche quando il taglio cesareo è di tipo elettivo e non urgente. Fra i fattori di rischio specifici vanno ricordati l'età >35 anni, la parità ≥ 3 , la preeclampsia, la perdita ematica >1.000 ml oppure la necessità di ricorso a trasfusione. Come riferimenti bibliografici essenziali sono state considerate le linee guida dell'ACCP (Geerts 2008) e quelle del Royal College of Obstetricians and Gynecologists del 2009. Su questo argomento, diversamente che per le altre chirurgiche affrontate, non si è ritenuto di elaborare una scheda di definizione globale individuale del rischio costituita da una parte relativa alle caratteristiche del paziente e una relativa al rischio relativo alla procedura chirurgica, rimandando alle raccomandazioni che seguono. Inoltre non viene data indicazione all'uso di ENE, ma solo di EBPM.

Raccomandazioni

- **Taglio cesareo effettuato nel corso del travaglio di parto: mobilitazione, evitare la disidratazione e tromboprofilassi con EBPM almeno per 7 giorni (prova IV A).**
- **Taglio cesareo elettivo: mobilitazione, evitare la disidratazione e tromboprofilassi con EBPM per almeno 7 giorni se è presente almeno uno dei seguenti fattori: età >35 anni, obesità (BMI >30), parità ≥ 3 , preeclampsia, perdita ematica >1.000 ml o necessità di ricorso a trasfusione, fumo, estese vene varicose, infezioni sistemiche correnti, immobilità (prova IV A).**
- **Taglio cesareo di qualsiasi indicazione, elettivo e non, se associato a un precedente episodio di tromboembolismo venoso oppure a qualunque altra condizione che richieda tromboprofilassi con EBPM (trombofilia asintomatica, BMI >40, ospedalizzazione prolungata, malattia cardiaca o polmonare, LES, cancro, sindrome nefrosica, anemia falciforme, uso di droghe endovena): mobilitazione, idratazione e tromboprofilassi con EBPM per almeno 6 settimane (prova IV A).**
- **La somministrazione di EBPM non controindica l'allattamento al seno (prova III A).**

Bibliografia

Committee on Practice Bulletins-Gynecology, American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 84: Prevention of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Obstet Gynecol* 2007; 110: 429-40.

Geerts WH et al. American College of Chest Physicians. Prevention of Venous Thromboembolism. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133: S381-454.

Royal College of Obstetricians and Gynecologists. Reducing the risk of thrombosis and embolism during pregnancy and the puerperium. Green-Top Guidelines n° 37, 2009.

Algoritmo per la definizione del rischio tromboembolico in Chirurgia ginecologica

Nome _____ Cognome _____ Età < 40 40-59 60-74 ≥ 75

Motivo dell'intervento _____

CLASSIFICAZIONE DELL'INTERVENTO RISPETTO AL RISCHIO DI TVP

Chirurgia a rischio basso

- Asportazione caruncola uretrale
- Biopsia cervicale
- Biopsia vaginale
- Biopsia vulvare
- Conizzazione
- Escissione cisti ghiandola del Bartolino
- Polipectomia
- Raschiamento diagnostico dell'utero
- Revisione cavità uterina

Chirurgia a rischio medio

- Annessiectomia
- Colpoisterectomia con/senza plastiche vaginali
- Escissione cisti ovarica
- Laparoisterectomia con/senza annessiectomia
- Miomectomia
- Plastica vaginale anteriore e/o posteriore

Chirurgia a rischio elevato

- Laparoisterectomia radicale con/senza linfadenectomia
- Laparoisterectomia totale con linfadenectomia
- Linfadenectomia pelvica
- Linfadenectomia lomboarctica
- Vulvectomia radicale

FATTORI DI RISCHIO AGGIUNTIVI PER MALATTIA TROMBOEMBOLICA

1 punto per item

- Malattia infiammatoria intestinale cronica
- Insufficienza respiratoria/BPCO riacutizzata
- Infarto miocardico acuto
- Obesità (BMI > 30)
- Pillola contraccettiva e terapia ormonale sostitutiva post-menopausa dal primo mese di assunzione e per 30 giorni dalla sospensione
- Trombofilia congenita eterozigote*
- Varici importanti (insufficienza venosa cronica)
- Storia familiare di malattia tromboembolica venosa
- Presenza di CVC
- Sindrome nefrosica
- Recente (< 1 mese) chirurgia e/o trauma
- Malattia infettiva acuta
- Apparecchio gessato arti inferiori

1,5 1,5 punti per item

- Immobilità (> 3 giorni)

2 2 punti per item

- Emiplegia o paraplegia da danno neurologico
- Cancro in fase attiva
- Insufficienza respiratoria con ventilazione meccanica non invasiva
- Chemioterapia o radioterapia o ormonoterapia
- Scompenso cardiaco III IV classe NYHA
- Storia personale di tromboembolia venosa
- Trombofilia congenita maggiore**
- Sindrome da anticorpi antifosfolipidi
- Sindrome mieloproliferativa
- Sepsi
- Gravidanza o puerperio (< 6 settimane dal parto)

3 3 punti per item

- Trauma grave (soprattutto con fratture di: colonna vertebrale, pelvi, arti inferiori)

Rischio globale =
TOTALE

* Eterozigosi per fattore V Leiden o protrombina G20210A

** Difetto di antitrombina, proteina C, proteina S, omozigosi per fattore V Leiden o protrombina G20210A o doppia eterozigosi

Non si applica profilassi farmacologica a causa di:

Data: ___ / ___ / ___

Firma del Medico: _____

Prescritta profilassi a domicilio

SI NO

Data: ___ / ___ / ___

Firma del Medico: _____

Strategie di prevenzione della TVP di provata efficacia

Rischio*	Strategie	Somministrazione	Durata
0	Mobilizzazione precoce		
1 RISCHIO MEDIO	Eparina a basso peso molecolare	EBPM: dose < 3400 UI/die <u>1° dose:</u> 12h prima <u>Dosi successive:</u> ogni 24h, iniziando almeno 12 ore dopo l'intervento In caso di anestesia spinale/epidurale la dose deve essere somministrata almeno 4h dopo la rimozione dell'ago/catetere	Di norma: 7 giorni In caso di immobilità prolungata e/o complicanze, la durata dovrà essere valutata nel singolo paziente
	Eparina a basso peso molecolare	EBPM: dose > 3400 UI/die <u>1° dose:</u> 12h prima <u>Dosi successive:</u> ogni 24h, a partire da 12h dopo l'intervento In caso di anestesia spinale/epidurale la dose deve essere somministrata almeno 4h dopo la rimozione dell'ago/catetere	Di norma: 7 giorni Variabile a seconda dei tempi di mobilizzazione (consigliabile almeno 15 giorni). Negli oncologici è preferibile <u>prolungarla sino a 30 giorni</u> . In caso di immobilità prolungata e/o complicanze, la durata dovrà essere valutata nel singolo paziente
2 RISCHIO ELEVATO	Eparina a basso peso molecolare	EBPM: dose > 3400 UI/die <u>1° dose:</u> 12h prima <u>Dosi successive:</u> ogni 24h, a partire da 12h dopo l'intervento In caso di anestesia spinale/epidurale la dose deve essere somministrata almeno 4h dopo la rimozione dell'ago/catetere	Di norma: 7 giorni Variabile a seconda dei tempi di mobilizzazione (consigliabile almeno 15 giorni). Negli oncologici è preferibile <u>prolungarla sino a 30 giorni</u> . In caso di immobilità prolungata e/o complicanze, la durata dovrà essere valutata nel singolo paziente
	Eparina a basso peso molecolare o fondaparinux*** + eventualmente mezzi fisici (calze/gambaletti antitrombo, compressione pneumatica intermittente)	EBPM: dose > 3400 UI/die <u>1° dose:</u> 12h prima (eparina) 6-24h dopo (fondaparinux) <u>Dosi successive:</u> ogni 24h, a partire da 12h dopo l'intervento In caso di anestesia spinale/epidurale la dose deve essere somministrata almeno 4h dopo la rimozione dell'ago/catetere Le CCG devono essere indossate dall'ingresso in sala operatoria sino alla dimissione. La CPI deve essere applicata nel perioperatorio e mantenuta sino alla mobilizzazione	Limite minimo: 7 giorni Variabile a seconda dei tempi di mobilizzazione (consigliabile almeno 15 giorni). Negli oncologici è preferibile <u>prolungarla sino a 30 giorni</u> . In caso di immobilità prolungata e/o complicanze, la durata dovrà essere valutata nel singolo paziente
3** RISCHIO ELEVATISSIMO	Eparina a basso peso molecolare o fondaparinux*** + eventualmente mezzi fisici (calze/gambaletti antitrombo, compressione pneumatica intermittente)	EBPM: dose > 3400 UI/die <u>1° dose:</u> 12h prima (eparina) 6-24h dopo (fondaparinux) <u>Dosi successive:</u> ogni 24h, a partire da 12h dopo l'intervento In caso di anestesia spinale/epidurale la dose deve essere somministrata almeno 4h dopo la rimozione dell'ago/catetere Le CCG devono essere indossate dall'ingresso in sala operatoria sino alla dimissione. La CPI deve essere applicata nel perioperatorio e mantenuta sino alla mobilizzazione	Limite minimo: 7 giorni Variabile a seconda dei tempi di mobilizzazione (consigliabile almeno 15 giorni). Negli oncologici è preferibile <u>prolungarla sino a 30 giorni</u> . In caso di immobilità prolungata e/o complicanze, la durata dovrà essere valutata nel singolo paziente

* Nei pazienti ad elevato rischio di sanguinamento considerare l'opportunità di usare solo mezzi fisici.

** Al progressivo aumentare del punteggio di rischio sopra a 3, è rafforzata l'indicazione all'uso dei mezzi fisici

*** Fondaparinux indicato solo in chirurgia addominale maggiore in particolare oncologica.

Per la rimozione di catetere epidurale in corso di fondaparinux attendere 36 ore dall'ultima somministrazione ed eseguire la successiva somministrazione 12 ore dopo.

In caso di uso di eparina, controllare la conta piastrinica a giorni alterni la prima settimana e, se prosegue il trattamento, dopo 15 giorni dall'inizio della terapia.

Linee guida per la profilassi del tromboembolismo venoso in urologia

La complicanza non chirurgica più importante in chirurgia urologia è senz'altro il TEV (Brenner 1989, Geerts 2001, Shekarriz 2001): una percentuale tra l'1 e il 5% dei pazienti sottoposti a interventi urologici maggiori riporta una TEV e l'EP è considerata la più frequente causa di mortalità postoperatoria con un rischio di 1 su 500 (Rossignol 1991, Zincke 1994, White 2003, Pettus 2006). Tuttavia, molti dei dati epidemiologici provengono da studi degli anni novanta; i successivi aggiornamenti delle tecniche chirurgiche, la mobilitazione precoce routinaria e la diffusione della profilassi sono associati a una riduzione della prevalenza di TEV (Zincke 1994, Heinzer 1998).

L'età avanzata, la patologia maligna, gli interventi di chirurgia maggiore, la chirurgia pelvica associata o meno a linfektomia, la chirurgia transuretrale rispetto a quella aperta, la posizione litotomica rappresentano i molteplici fattori di rischio.

Le maggiori informazioni a nostra disposizione sul TEV derivano dai pazienti sottoposti a intervento di adenomectomia prostatica o prostatectomia radicale, ma sicuramente anche la chirurgia renale (compreso il trapianto), la cistectomia radicale e gli interventi di plastica uretrale di lunga durata sono fattori di rischio che richiedono una profilassi antitrombotica.

Negli ultimi venti anni è stato trovato, dagli autori delle linee guida dell'ACCP (Geerts 2008), un solo studio attendibile sulla tromboprofilassi in chirurgia urologica, pertanto si può affermare che non esistono dati sufficienti per un approccio ottimale al problema, ma i rischi e le varie strategie di profilassi sono sovrapponibili a quelli dei pazienti sottoposti a interventi di chirurgia generale o ginecologica. Va tenuto in considerazione il fatto che in chirurgia urologica (e soprattutto prostatica) è particolarmente alto il rischio di sanguinamento.

La profilassi meccanica (calze a compressione graduata, CCG e compressione pneumatica intermittente, CPI) è risultata efficace.

Per quanto riguarda la chirurgia minore e quella endoscopica è accertato che il rischio di TEV è basso e in questi casi sembra sufficiente una mobilitazione precoce associata ad altri accorgimenti di prevenzione (CCG). Nel caso di interventi maggiori, invece, è indicata una profilassi con eparina non frazionata (ENF) o a basso peso molecolare (EBPM) associata o meno a CCG e/o CPI. Vanno comunque considerati i fattori di rischio individuali, che, uniti al rischio correlato alla procedura, contribuiscono a determinare lo *score* globale del rischio (vedi la parte generale).

Poiché è stato appurato che la riduzione della permanenza in ospedale aumenta il rischio di TEV dopo la dimissione, nei casi a rischio la profilassi dovrebbe essere protratta a domicilio.

Tabella 6. Dimensione del rischio in relazione al distretto anatomico interessato e al tipo di intervento.

rischio	procedura
basso (punteggio 0)	interventi endoscopici brevi varicocele idrocele e altri interventi sullo scroto plastiche uretrali di breve durata amputazioni del pene interventi di sospensione uretrale per incontinenza
medio (punteggio 1)	nefrectomia radicale (open o VLS) chirurgia conservativa renale (open o VLS) surrenectomia (open o VLS) posizionamento di protesi vaginali per cistocele interventi endoscopici di lunga durata reimpianto ureterale colposacropessi (open o VLS) plastiche uretrali di lunga durata emasculazione cistectomia parziale
elevato (punteggio 2)	adenomectomia trans vescicale prostatovesciculetomia (open o VLP o robotica) cistoprostatovesciculetomia linfettomia pelvica o retro peritoneale nefrectomia allargata

Raccomandazioni

- **Pazienti a basso rischio (score 0): si raccomanda la semplice mobilizzazione precoce (prova I A).**
- **Pazienti a rischio moderato (score 1): si raccomanda l'impiego di profilassi con ENF nella misura di 5.000 U x 2/dì, oppure con EBPM a dosaggio inferiore a 3.400 U/dì (a seconda dei diversi prodotti) in mono somministrazione. Si raccomanda solo profilassi meccanica nei casi in cui vi siano controindicazioni alla profilassi farmacologica (prova I A).**
- **Pazienti ad alto rischio (score 2): si raccomanda profilassi con ENF 5.000 U x 3/dì o EBPM in dosi superiori a 3.400 U/dì (a seconda dei diversi prodotti) (prova I A).**
- **Pazienti ad altissimo rischio (fattori multipli, score >3): si raccomanda che la profilassi farmacologica sia associata a CCG e/o a CPI (prova I A).**
- **In pazienti ad altissimo rischio, per esempio in chirurgia oncologica, la profilassi farmacologica con EBPM deve essere proseguita dopo la dimissione per circa un mese (prova I A).**

Bibliografia

- Brenner DW et al. Venous thromboembolism. *J Urol* 1989; 142: 1403-11.
- Geerts WH et al. Prevention of venous thromboembolism. *Chest* 2001; 119: S132-175.
- Geerts WH et al. American College of Chest Physicians. Prevention of venous thromboembolism. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133: S381-454.
- Heinzer H et al. Thromboembolic complication rate after radical retropubic prostatectomy: impact of routine ultrasonography for the detection of pelvic lymphoceles and hematomas. *Eur Urol* 1998; 33: 86-90.
- Rossignol G, Léandri P, Gautier JR, Quintens H, Gabay-Torbiero L, Tap G. Radical retropubic prostatectomy: complications and quality of life (429 cases, 1983-1989). *Eur Urol* 1991; 19: 186-91.
- Shekarriz B et al. Intraoperative, perioperative and long-term complications of radical prostatectomy. *Urol Clin North Am* 2001; 28: 639-53.
- Pettus JA et al. Perioperative clinical thromboembolic events after radical or partial nephrectomy. *Urology* 2006; 68: 988-89.
- White RH et al. Incidence of symptomatic venous thromboembolism after different elective or urgent surgical procedures. *Thromb Haemost* 2003; 90: 446-55.
- Zincke H et al. Long-term (15 years) results after radical prostatectomy for clinically localized (stage T2c or lower) prostate cancer. *J Urol* 1994; 152: 1850-57.

Algoritmo per la definizione del rischio tromboembolico in Chirurgia urologica

Nome _____ Cognome _____ Età < 40 40-59 60-74 ≥ 75

Motivo dell'intervento _____

CLASSIFICAZIONE DELL'INTERVENTO RISPETTO AL RISCHIO DI TVP

Chirurgia a rischio basso

- Interventi endoscopici brevi
- Varicocele
- Idrocele ed altri interventi sullo scroto
- Plastiche uretrali di breve durata
- Amputazioni del pene
- Interventi di sospensione uretrale per incontinenza

Chirurgia a rischio medio

- Nefrectomia radicale open o VLS
- Chirurgia conservativa renale open o VLS
- Surrenectomia open o VLS
- Posizionamento di protesi vaginali per cistocele
- Posizionamento di protesi vaginali per cistocele
- Interventi endoscopici di lunga durata
- Reimpianto ureterale
- Colposacropessi open o VLS
- Plastiche uretrali di lunga durata
- Emascuazione
- Cistectomia parziale

Chirurgia a rischio elevato

- Adenomectomia trasvescicale
- Prostatovesciclectomia open VLS o Robotica
- Cistoprostatovesciclectomia
- Linfectomia pelvica o retroperitoneale
- Nefrectomia allargata

FATTORI DI RISCHIO AGGIUNTIVI PER MALATTIA TROMBOEMBOLICA

1 punto per item

- Malattia infiammatoria intestinale cronica
- Insufficienza respiratoria/BPCO riacutizzata
- Infarto miocardico acuto
- Obesità (BMI > 30)
- Pillola contraccettiva e terapia ormonale sostitutiva post-menopausa dal primo mese di assunzione e per 30 giorni dalla sospensione
- Trombofilia congenita eterozigote*
- Varici importanti (insufficienza venosa cronica)
- Storia familiare di malattia tromboembolica venosa
- Presenza di CVC
- Sindrome nefrosica
- Recente (< 1 mese) chirurgia e/o trauma
- Malattia infettiva acuta
- Apparecchio gessato arti inferiori

1,5 punti per item

- Immobilità (> 3 giorni)
- Emiplegia o paraplegia da danno neurologico
- Cancro in fase attiva
- Insufficienza respiratoria con ventilazione meccanica non invasiva
- Chemioterapia o radioterapia o ormonoterapia
- Scopenso cardiaco III IV classe NYHA
- Storia personale di tromboembolia venosa
- Trombofilia congenita maggiore**
- Sindrome da anticorpi antifosfolipidi
- Sindrome mieloproliferativa
- Sepsì
- Gravidanza o puerperio (< 6 settimane dal parto)

3 punti per item

- Trauma grave (soprattutto con fratture di: colonna vertebrale, pelvi, arti inferiori)

Rischio globale =
TOTALE

* Eterozigosi per fattore V Leiden o protrombina G20210A

** Difetto di antitrombina, proteina C, proteina S, omozigosi per fattore V Leiden o protrombina G20210A o doppia eterozigosi

Non si applica profilassi farmacologica a causa di:

Data: ___ / ___ / ____

Firma del Medico: _____

Prescritta profilassi a domicilio

SI NO

Data: ___ / ___ / ____

Firma del Medico: _____

Strategie di prevenzione della TVP di provata efficacia

Rischio*	Strategie	Somministrazione	Durata
0	Mobilizzazione precoce		
1 RISCHIO MEDIO	Eparina a basso peso molecolare	EBPM: dose < 3400 UI/die <u>1° dose:</u> 12h prima <u>Dosi successive:</u> ogni 24h, iniziando almeno 12 ore dopo l'intervento In caso di anestesia spinale/epidurale la dose deve essere somministrata almeno 4h dopo la rimozione dell'ago/catetere	Di norma: 7 giorni In caso di immobilità prolungata e/o complicanze, la durata dovrà essere valutata nel singolo paziente
	Eparina a basso peso molecolare	EBPM: dose > 3400 UI/die <u>1° dose:</u> 12h prima <u>Dosi successive:</u> ogni 24h, a partire da 12h dopo l'intervento In caso di anestesia spinale/epidurale la dose deve essere somministrata almeno 4h dopo la rimozione dell'ago/catetere	Di norma: 7 giorni Variabile a seconda dei tempi di mobilizzazione (consigliabile almeno 15 giorni). <u>Negli oncologici è preferibile prolungarla sino a 30 giorni.</u> In caso di immobilità prolungata e/o complicanze, la durata dovrà essere valutata nel singolo paziente
2 RISCHIO ELEVATO	Eparina a basso peso molecolare o fondaparinux***	EBPM: dose > 3400 UI/die <u>1° dose:</u> 12h prima (eparina) 6-24h dopo (fondaparinux) <u>Dosi successive:</u> ogni 24h, a partire da 12h dopo l'intervento In caso di anestesia spinale/epidurale la dose deve essere somministrata almeno 4h dopo la rimozione dell'ago/catetere Le CCG devono essere indossate dall'ingresso in sala operatoria sino alla dimissione. La CPI deve essere applicata nel perioperatorio e mantenuta sino alla mobilizzazione	Limite minimo: 7 giorni Variabile a seconda dei tempi di mobilizzazione (consigliabile almeno 15 giorni). <u>Negli oncologici è preferibile prolungarla sino a 30 giorni.</u> In caso di immobilità prolungata e/o complicanze, la durata dovrà essere valutata nel singolo paziente
3 RISCHIO ELEVATISSIMO	Eparina a basso peso molecolare o fondaparinux*** + eventualmente mezzi fisici (calze/gambaletti antitrombo, compressione pneumatica intermittente)	EBPM: dose > 3400 UI/die <u>1° dose:</u> 12h prima (eparina) 6-24h dopo (fondaparinux) <u>Dosi successive:</u> ogni 24h, a partire da 12h dopo l'intervento In caso di anestesia spinale/epidurale la dose deve essere somministrata almeno 4h dopo la rimozione dell'ago/catetere Le CCG devono essere indossate dall'ingresso in sala operatoria sino alla dimissione. La CPI deve essere applicata nel perioperatorio e mantenuta sino alla mobilizzazione	Limite minimo: 7 giorni Variabile a seconda dei tempi di mobilizzazione (consigliabile almeno 15 giorni). <u>Negli oncologici è preferibile prolungarla sino a 30 giorni.</u> In caso di immobilità prolungata e/o complicanze, la durata dovrà essere valutata nel singolo paziente

* Nei pazienti ad elevato rischio di sanguinamento considerare l'opportunità di usare solo mezzi fisici.

** Al progressivo aumentare del punteggio di rischio sopra a 3, è rafforzata l'indicazione all'uso dei mezzi fisici

*** Fondaparinux indicato solo in chirurgia addominale maggiore in particolare oncologica.

Per la rimozione di catetere epidurale in corso di fondaparinux attendere 36 ore dall'ultima somministrazione ed eseguire la successiva somministrazione 12 ore dopo.

In caso di uso di eparina, controllare la conta piastrinica a giorni alterni la prima settimana e, se prosegue il trattamento, dopo 15 giorni dall'inizio della terapia.

Linee guida per la profilassi del tromboembolismo venoso in chirurgia vascolare

La frequenza del tromboembolismo venoso è significativamente bassa nei pazienti sottoposti a chirurgia vascolare.

Tale affermazione, che nasce da un'esperienza unanimemente condivisa, suffragata da alcuni significativi studi epidemiologici, anche se non specificatamente condotti sulla disciplina, è correlata a due fattori rilevanti.

Il primo fattore è rappresentato dalla terapia specifica perioperatoria (antiaggregazione, eparina). Tale terapia eliminerebbe di fatto il trattamento preoperatorio con EBPM.

Già nel 2000 il Pulmonary Embolism Prevention (PEP) Trial Collaborative Group aveva dimostrato la capacità dell'ASA (160 mg) di ridurre di circa il 30% l'incidenza della TVP e dell'EP sintomatica.

Il secondo elemento è rappresentato dalla possibilità di una più rapida mobilitazione anche in chirurgia maggiore (addominale), con la sola eccezione delle rivascularizzazioni periferiche condotte in stadi avanzati della malattia o in pazienti particolarmente compromessi e dei pazienti con aneurismi toraco-addominali in cui sia stato posizionato un catetere per il drenaggio liquorale, da rimuovere in terza giornata.

Esistono, poi, maggiori attenzione e capacità clinica nel cogliere precocemente, anche con l'ausilio strumentale, l'insorgere della patologia trombotica venosa.

Tenuto conto di tale premessa, anche la chirurgia vascolare non può che rientrare nei parametri individuati già a fine anni novanta dall'American College of Chest Physicians (Clagett 1998).

La stratificazione del rischio tromboembolico, nei pazienti che affrontano interventi di chirurgia vascolare, si basa sullo score dato dalla somma dei fattori di rischio relativi al paziente e relativi alla procedura chirurgica, secondo lo schema seguente:

- **rischio basso (score 0):**
 - chirurgia flebologica
 - chirurgia carotidea
 - exeresi di tumore del glomo carotideo
 - procedure endovascolari percutanee
 - FAV per emodialisi periodica
- **rischio medio (score 1):**
 - esclusione endovascolare aneurismi
 - aneurismi periferici degli arti "open"
 - rivascularizzazione periferica "open"
 - decompressione sindrome stretto toracico superiore
 - simpaticectomia lombare
 - amputazioni arti

- **rischio elevato (score 2):**

- aneurismi aortici *open*
- aneurismi aorto-iliaci-femorali *open*
- aneurismi viscerali *open*
- rivascularizzazioni aorto-iliaco-femorali *open*
- rivascularizzazioni viscerali *open*
- chirurgia su vene profonde.

Le misure preventive sono limitate, per la specificità dei pazienti, sostanzialmente alle eparine a basso peso molecolare e alle calze elastiche a compressione graduata/bendaggio elastico.

In situazioni ad alto rischio, con impossibilità di prosecuzione di trattamento farmacologico, oltre alle norme precedenti, può essere considerato l'uso di un filtro cavale.

Raccomandazioni

- **Pazienti a basso rischio (score 0): si raccomanda la semplice mobilizzazione precoce (prova I A).**
- **Pazienti a rischio moderato (score 1): si raccomanda l'impiego di profilassi con ENF nella misura di 5.000 U x 2/dì, oppure con EBPM a dosaggio inferiore a 3.400 U/dì (a seconda dei diversi prodotti) in mono somministrazione.**
- **Si raccomanda solo profilassi meccanica nei casi in cui vi siano controindicazioni alla profilassi farmacologica (prova I A).**
- **Pazienti ad alto rischio (score 2): si raccomanda profilassi con ENF 5.000 U x 3/dì o EBPM in dosi superiori a 3.400 U/dì (a seconda dei diversi prodotti) (prova I A).**
- **Pazienti ad altissimo rischio (fattori multipli, score >3): si raccomanda che la profilassi farmacologica sia associata a CCG e/o a CPI (prova I A).**
- **In pazienti ad altissimo rischio, per esempio in chirurgia oncologica, la profilassi farmacologica con EBPM deve essere proseguita dopo la dimissione per circa un mese (prova I A).**

Bibliografia

- Clagett GP et al. Prevention of venous thromboembolism. Chest 1998; 114: S531-560.
- Prevention of pulmonary embolism and deep vein thrombosis with low dose aspirin: Pulmonary Embolism Prevention (PEP) trial. Lancet 2000; 355: 1295-302.

Algoritmo per la definizione del rischio tromboembolico in Chirurgia vascolare

Nome _____ Cognome _____ Età < 40 40-59 0,5
 Motivo dell'intervento _____ 60-74 1 ≥ 75 1,5

CLASSIFICAZIONE DELL'INTERVENTO RISPETTO AL RISCHIO DI TVP

- Chirurgia a rischio basso 0 Chirurgia a rischio medio 1 Chirurgia a rischio elevato 2
- | | | |
|---|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Chirurgia flebologica <input type="checkbox"/> Chirurgia carotidea <input type="checkbox"/> Exeresi di Tumore del Glomo Carotideo <input type="checkbox"/> Procedure endovascolari percutanee <input type="checkbox"/> Fistola AV per Emodialisi Periodica | <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Esclusione Endovascolare Aneurismi <input type="checkbox"/> Aneurismi Periferici arti "open" <input type="checkbox"/> Rivascolarizzazione periferica "open" <input type="checkbox"/> Decompressione Sindrome Stretto Toracico Superiore <input type="checkbox"/> Simpatiectomia Lombare <input type="checkbox"/> Amputazioni Arti | <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Aneurismi Aortici "open" <input type="checkbox"/> Aneurismi Aorto-Iliaci-Femorali "open" <input type="checkbox"/> Aneurismi Viscerali "open" <input type="checkbox"/> Rivascolarizzazioni Aorto-Iliaco-Femorali "open" <input type="checkbox"/> Rivascolarizzazioni Viscerali "open" <input type="checkbox"/> Chirurgia su Vene Profonde |
|---|---|--|

FATTORI DI RISCHIO AGGIUNTIVI PER MALATTIA TROMBOEMBOLICA

- | | | |
|---|--|---|
| <p><input type="checkbox"/> 1 punto per item</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Malattia infiammatoria intestinale cronica <input type="checkbox"/> Insufficienza respiratoria/BPCO riacutizzata <input type="checkbox"/> Infarto miocardico acuto <input type="checkbox"/> Obesità (BMI > 30) <input type="checkbox"/> Pillola contraccettiva e terapia ormonale sostitutiva post-menopausa dal primo mese di assunzione e per 30 giorni dalla sospensione <input type="checkbox"/> Trombofilia congenita eterozigote* <input type="checkbox"/> Varici importanti (insufficienza venosa cronica) <input type="checkbox"/> Storia familiare di malattia tromboembolica venosa <input type="checkbox"/> Presenza di CVC <input type="checkbox"/> Sindrome nefrosica <input type="checkbox"/> Recente (< 1 mese) chirurgia e/o trauma <input type="checkbox"/> Malattia infettiva acuta <input type="checkbox"/> Apparecchio gessato arti inferiori | <p><input type="checkbox"/> 1,5 1,5 punti per item</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Immobilità (> 3 giorni) <p><input type="checkbox"/> 2 2 punti per item</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Emiplegia o paraplegia da danno neurologico <input type="checkbox"/> Cancro in fase attiva <input type="checkbox"/> Insufficienza respiratoria con ventilazione meccanica non invasiva <input type="checkbox"/> Chemioterapia o radioterapia o ormonoterapia <input type="checkbox"/> Scompenso cardiaco III IV classe NYHA <input type="checkbox"/> Storia personale di tromboembolia venosa <input type="checkbox"/> Trombofilia congenita maggiore** <input type="checkbox"/> Sindrome da anticorpi antifosfolipidi <input type="checkbox"/> Sindrome mieloproliferativa <input type="checkbox"/> Sepsi <input type="checkbox"/> Gravidanza o puerperio (< 6 settimane dal parto) | <p><input type="checkbox"/> 3 3 punti per item</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Trauma grave (soprattutto con fratture di: colonna vertebrale, pelvi, arti inferiori) |
|---|--|---|
- Rischio globale =**
TOTALE

* Eterozigosi per fattore V Leiden o protrombina G20210A

** Difetto di antitrombina, proteina C, proteina S, omozigosi per fattore V Leiden o protrombina G20210A o doppia eterozigosi

Non si applica profilassi farmacologica a causa di:

Data: ___ / ___ / ____

Firma del Medico: _____

Prescritta profilassi a domicilio

SI NO

Data: ___ / ___ / ____

Firma del Medico: _____

Strategie di prevenzione della TVP di provata efficacia

Rischio*	Strategie	Somministrazione	Durata
0	Mobilizzazione precoce		
1 RISCHIO MEDIO	Eparina a basso peso molecolare	EBPM: dose < 3400 UI/die <u>1° dose:</u> 12h prima <u>Dosi successive:</u> ogni 24h, iniziando almeno 12 ore dopo l'intervento In caso di anestesia spinale/epidurale la dose deve essere somministrata almeno 4h dopo la rimozione dell'ago/catetere	Di norma: 7 giorni In caso di immobilità prolungata e/o complicanze, la durata dovrà essere valutata nel singolo paziente
	Eparina a basso peso molecolare	EBPM: dose > 3400 UI/die <u>1° dose:</u> 12h prima <u>Dosi successive:</u> ogni 24h, a partire da 12h dopo l'intervento In caso di anestesia spinale/epidurale la dose deve essere somministrata almeno 4h dopo la rimozione dell'ago/catetere	Di norma: 7 giorni Variabile a seconda dei tempi di mobilizzazione (consigliabile almeno 15 giorni). <u>Negli oncologici è preferibile prolungarla sino a 30 giorni.</u> In caso di immobilità prolungata e/o complicanze, la durata dovrà essere valutata nel singolo paziente
2 RISCHIO ELEVATO	Eparina a basso peso molecolare o fondaparinux***	EBPM: dose > 3400 UI/die <u>1° dose:</u> Anestesia generale/locale o anestesia spinale/epidurale: 12h prima (eparina) 6-24h dopo (fondaparinux) <u>Dosi successive:</u> ogni 24h, a partire da 12h dopo l'intervento	Limite minimo: 7 giorni Variabile a seconda dei tempi di mobilizzazione (consigliabile almeno 15 giorni). <u>Negli oncologici è preferibile prolungarla sino a 30 giorni.</u> In caso di immobilità prolungata e/o complicanze, la durata dovrà essere valutata nel singolo paziente
	+ eventualmente mezzi fisici (calze/gambaletti antitrombo, compressione pneumatica intermittente)	In caso di anestesia spinale/epidurale la dose deve essere somministrata almeno 4h dopo la rimozione dell'ago/catetere Le CCG devono essere indossate dall'ingresso in sala operatoria sino alla dimissione. La CPI deve essere applicata nel perioperatorio e mantenuta sino alla mobilizzazione	

* Nei pazienti ad elevato rischio di sanguinamento considerare l'opportunità di usare solo mezzi fisici.

** Al progressivo aumentare del punteggio di rischio sopra a 3, è rafforzata l'indicazione all'uso dei mezzi fisici

*** Fondaparinux indicato solo in chirurgia addominale maggiore.

Per la rimozione di catetere epidurale in corso di fondaparinux attendere 36 ore dall'ultima somministrazione ed eseguire la successiva somministrazione 12 ore dopo.

In caso di uso di eparina, controllare la conta piastrinica a giorni alterni la prima settimana e, se prosegue il trattamento, dopo 15 giorni dall'inizio della terapia.

Linee guida per la profilassi del tromboembolismo venoso in neurochirurgia

Gli interventi di neurochirurgia maggiore sono considerati a rischio moderatamente aumentato di TEV (ACCP 2004) con una prevalenza globale del 22% e di trombosi venosa profonda prossimale nel 5% dei pazienti (Geerts 2001), anche se la frequenza varia notevolmente nei diversi lavori (TVP: 0-34%; embolia polmonare sintomatica: 0-3,8%). Secondo una metanalisi, i pazienti sottoposti a craniotomia in assenza di profilassi avevano un rischio di TVP del 4,3% e di embolia polmonare dell'1,4%; con la tromboprofilassi meccanica il rischio veniva ridotto (Danish 2005). Una successiva metanalisi di Collen fornisce numeri più alti: 12-15% di TVP in assenza di profilassi, 0,9-4,1% in presenza di tromboprofilassi meccanica o farmacologica. Il rischio di embolia polmonare variava dallo 0,2 allo 0,4% secondo il tipo di profilassi (Collen 2008).

Fattori di rischio specifici risultano essere la chirurgia endocranica rispetto a quella spinale, le patologie maligne rispetto a quelle benigne, la durata della procedura chirurgica, la paresi preesistente o postoperatoria, l'età avanzata (Marras 2000, Geerts 2004, Chiocca 2007).

Le linee guida ACCP del 2008 (Geerts 2008) raccomandano che la tromboprofilassi sia usata routinariamente nei pazienti da sottoporre a interventi di neurochirurgia maggiore, con la CPI (con o senza CCG) o, in alternativa, con l'uso postoperatorio di eparine a basso peso molecolare o basse dosi di eparina non frazionata. Le stesse linee guida suggeriscono la combinazione delle due tecniche (meccanica e farmacologica) per i pazienti ad alto rischio.

Nella chirurgia spinale elettiva le linee guida ACCP suggeriscono l'uso della profilassi tromboembolica farmacologica o meccanica soltanto per i pazienti con fattori di rischio aggiuntivi quali l'età avanzata, malignità, presenza di deficit neurologici, precedenti tromboembolie venose o un approccio chirurgico per via anteriore. Per i pazienti con fattori di rischio multipli viene suggerita la combinazione dei due metodi.

L'incidenza di TVP nei pazienti con fratture vertebrali mieliche varia molto in letteratura ma oscilla ragionevolmente tra il 10% ed il 30%. Le linee guida dell'ACCP raccomandano la profilassi con EBPM nei pazienti con lesione midollare acuta mentre non sono raccomandate come misura isolata l'eparina non frazionata, le calze elastiche e la compressione pneumatica intermittente. I mezzi fisici di profilassi trovano un'indicazione o in associazione con l'EBPM o in caso che questa sia controindicata. Nella fase di riabilitazione l'ACCP raccomanda la continuazione della terapia o la conversione ad anticoagulanti orali (INR 2-3). Tutte queste raccomandazioni sono peraltro basate su studi di bassa potenza o su consenso di esperti.

Nelle fratture vertebrali amieliche, in assenza di danno neurologico, i rischi di TVP e di EP sono marcatamente inferiori rispetto alle forme mieliche. Tuttavia, in soggetti con trauma importante e in caso di decubito obbligato a letto, persistono i rischi di TEV relativi all'immobilità che rendono necessaria per questi pazienti una profilassi.

In letteratura non esistono dati specifici relativi alle fratture vertebrali amieliche; queste infatti vengono considerate insieme ad altre fratture, nell'ambito dei pazienti con trauma, in particolare frat-

ture del bacino e talvolta degli arti. Anche in questo ambito, cioè del paziente allettato con trauma efficiente, la letteratura riporta pochi studi circa i fattori di rischio e il tipo di profilassi migliore (se meccanica o farmacologica e, in questo caso, con quale tipo di farmaco).

Una metanalisi di studi condotti su pazienti che avevano subito un trauma, che si proponeva di valutare il metodo di profilassi, i metodi di screening, i fattori di rischio e il ruolo eventuale del posizionamento di un filtro cavale, ha evidenziato una grande varietà e una completa inconsistenza di dati sulla profilassi e, in particolare, non ha dimostrato che un metodo di profilassi sia chiaramente superiore a un altro. Tuttavia, negli ultimi anni il metodo più diffuso di profilassi è divenuta la terapia farmacologica con EBPM, che ha dimostrato un buon rapporto costo-efficacia.

Alla luce di questi dati, le fratture vertebrali amieliche possono essere raggruppate insieme alle altre patologie traumatiche che richiedono un allettamento, come le fratture di bacino alle quali si rimanda per le raccomandazioni.

La metanalisi citata (Collen 2008) cerca di dare una risposta alle preoccupazioni dei neurochirurghi relative alle complicanze emorragiche conseguenti all'uso perioperatorio della eparina non frazionata o dell'eparina a basso peso molecolare. Dopo avere analizzato 30 studi (selezionati tra 2.520), comprendenti una popolazione di quasi 8.000 pazienti sottoposti a procedure neurochirurgiche, gli autori concludono che la profilassi con sola CPI o la sola EBPM è ugualmente efficace, mentre la frequenza di complicanze emorragiche endocraniche sembrerebbe essere leggermente inferiore con la sola CPI. Peraltro, gli stessi autori ritengono utile la combinazione di metodi meccanici e farmacologici nei pazienti ad alto rischio, come quelli anziani o portatori di tumori endocranici maligni. La stessa conclusione è condivisa da un'ampia revisione pubblicata su *Neurocritical Care* (Raslan 2010).

La stratificazione del rischio di TEV nei pazienti da sottoporre a intervento neurochirurgico risulta estremamente difficile. Pur in assenza di lavori prospettici forti, nelle linee guida ACCP gli interventi spinali sono considerati a basso rischio, ma vengono segnalati come possibili fattori di rischio aggiuntivo l'età >60 anni o addirittura >50 anni (Tolani 2007), precedenti episodi di TVP, i tumori, la paresi/plegia, l'approccio chirurgico per via anteriore, gli interventi di lunga durata.

Gli interventi endocranici sono considerati a rischio moderatamente aumentato, fatta salva la concomitanza di uno dei fattori di rischio aggiuntivi.

I portatori di tumori endocranici maligni sono quelli a più alto rischio di TEV, nonostante una revisione (Marras 2000) sostenga che nei lavori esaminati sia stato impossibile identificare predittori indipendenti di TVP, a causa delle differenze nella metodologia usata e nella tipologia dei pazienti indagati.

Tabella 7. Dimensione del rischio di TEV in relazione al distretto anatomico interessato e al tipo di intervento.

rischio	procedura
basso (punteggio 0)	interventi spinali esclusi i tumori
medio (punteggio 1)	interventi endocranici esclusi i tumori interventi spinali per tumore
elevato (punteggio 2)	interventi endocranici per tumore cerebrale senza fattori di rischio aggiuntivi interventi a basso/medio rischio in portatori di fattori aggiuntivi

Raccomandazioni

- **Pazienti a basso rischio (score 0): si raccomanda la semplice mobilizzazione precoce (prova I A).**
- **Pazienti a rischio moderato (score 1): si raccomanda l'impiego di profilassi con ENF nella misura di 5.000 U x 2/di, oppure con EBPM a dosaggio inferiore a 3.400 U/di (a seconda dei diversi prodotti) in mono somministrazione.**
- **Si raccomanda solo profilassi meccanica nei casi in cui vi siano controindicazioni alla profilassi farmacologica (prova I A).**
- **Pazienti ad alto rischio (score 2): si raccomanda profilassi con ENF 5.000 U x 3/di o EBPM in dosi superiori a 3.400 U/di (a seconda dei diversi prodotti) (prova I A).**
- **Pazienti ad altissimo rischio (fattori multipli, score >3): si raccomanda che la profilassi farmacologica sia associata a CCG e/o a CPI (prova I A).**
- **In pazienti ad altissimo rischio, per esempio in chirurgia oncologica, la profilassi farmacologica con EBPM deve essere proseguita dopo la dimissione per circa un mese (prova I A).**

Bibliografia

- Chiocca EA et al. Gliomas and venous thromboembolism: how common? J Neurosurg 2007; 106: 599-600.
- Collen JF et al. Prevention of venous thromboembolism in neurosurgery: a metaanalysis. Chest 2008; 134: 237-49.
- Danish SF et al. Prophylaxis for deep venous thrombosis in craniotomy patients: a decision analysis. Neurosurgery 2005; 56: 1286-1292.
- Geerts WH et al. Prevention of venous thromboembolism. Chest 2001; 119: S132-175.
- Geerts WH et al. Prevention of venous thromboembolism. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2004; 126: S338-400.
- Geerts WH et al. American College of Chest Physicians. Prevention of Venous Thromboembolism. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008; 133: S381-454.
- Marras LC et al. The risk of venous thromboembolism is increased throughout the course of malignant glioma. Cancer 2000; 89: 640-6.
- Raslan AM et al. Prophylaxis for venous thromboembolism in neurocritical care: a critical appraisal. Neurocrit Care 2010; 12: 297-309.
- Semrad TJ et al. Epidemiology of venous thromboembolism in 9489 patients with malignant glioma. J Neurosurg 2007; 106: 601-8.
- Taniguchi S et al. Prevalence of venous thromboembolism in neurosurgical patients. Heart Vessels 2009; 24: 425-428.
- Tolani KA et al. Prevention and treatment of homeostatic disorders after central neurosurgical procedures. Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology 2007; 21: 539-556.

Linee guida per la profilassi del tromboembolismo venoso in cardiocirurgia

Il rischio di TEV esiste anche nei pazienti sottoposti a interventi di cardiocirurgia.

Shammas (2000) ha analizzato in modo complessivo 8 studi che hanno arruolato complessivamente 18.000 pazienti e ha riportato un'incidenza di TVP del 22%, di cui un 15% di TVP prossimali, quando i pazienti erano sottoposti routinariamente a esame ultrasonografico o a venografia. Solo il 2% delle TVP era stato diagnosticato in base alla clinica e sempre nell'arto non sottoposto a safenectomia. L'incidenza di embolia polmonare risultava pari allo 0,8%, con un 0,16% di embolia polmonare fatale. Ambrosetti (2004) ha riportato un'incidenza di TVP del 17%, di cui il 2,6% prossimali, in 270 pazienti sottoposti a intervento cardiocirurgico che eseguivano 3 diversi programmi di riabilitazione. Metà delle TVP si realizzavano nell'arto non sottoposto a safenectomia. In questo studio la profilassi eparinica non si è dimostrata efficace nel controllare le TVP.

A parte uno studio retrospettivo di confronto fra eparina sottocutanea (5.000 UI due volte al dì) ed eparina più elastocompressione, che ha dimostrato una riduzione dell'incidenza di embolia polmonare dal 4 all'1,5% nel secondo gruppo, non ci sono dati in letteratura sulla efficacia dell'eparina nel ridurre l'incidenza di TVP nei pazienti cardiocirurgici, che avrebbe un'incidenza del tutto sovrapponibile a quella mostrata in studi condotti in pazienti sottoposti a interventi di chirurgia maggiore ad alto rischio di TVP (Close 2006, Geerts 2001).

Il National Institute of Health and Clinical Excellence (Hill 2007) raccomanda che tutti i pazienti che si sottopongono a un intervento di cardiocirurgia eseguano profilassi meccanica con elastocompressione; se sono presenti fattori di rischio aggiuntivi, quali età >60 anni, scompenso cardiaco, catetere venoso centrale in sede, BMI >30, infarto miocardico recente e recente immobilità, all'elastocompressione deve essere associata la profilassi farmacologica con eparine a basso peso molecolare.

L'elastocompressione va applicata all'ammissione e mantenuta fino a quando il paziente non riacquista una normale mobilità.

Il gruppo si è ispirato anche alle linee guida del 2008 della Società Europea di Chirurgia Cardiotoracica (Dunning 2008).

Raccomandazioni

- **Tutti i pazienti che devono essere sottoposti a intervento di cardiocirurgia devono seguire profilassi con eparina a basso peso molecolare e meccanoprofilassi con applicazione di elastocompressione (prova VI A).**
- **La profilassi farmacologica con eparine a basso peso molecolare e la profilassi meccanica con elastocompressione dovrebbero essere iniziate il giorno successivo a quello dell'intervento di cardiocirurgia (prova VI A).**
- **L'elastocompressione va mantenuta fino alla ripresa della normale attività motoria (prova VI B).**

Bibliografia

- Ambrosetti M et al. Deep vein thrombosis among patients entering cardiac rehabilitation after coronary artery bypass surgery. *Chest* 2004; 125: 191-196.
- Close V et al. Should patients post-cardiac surgery be given low molecular weight heparin for deep vein thrombosis prophylaxis? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2006; 5: 624-9.
- Dunning J et al. EACTS Audit and Guidelines Committee. Guideline on antiplatelet and anticoagulation management in cardiac surgery. *European Journal of Cardio-thoracic surgery* 2008; 34: 73-92.
- Geerts WH et al. Prevention of venous thromboembolism. *Chest* 2001; 119: 132-175.
- Hill J et al. Reducing the risk of venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism) in inpatients having surgery: summary of NICE guidance. *BMJ*. 2007; 334: 1053-54.
- Shammas NW. Pulmonary embolus after coronary artery bypass surgery: a review of the literature. *Clin Cardiol* 2000; 23: 637-44.

Linee guida profilassi del tromboembolismo venoso in Unità di Terapia Intensiva

Le principali linee guida disponibili sulla profilassi del TEV sottolineano che si tratta di una popolazione ad alto rischio di TEV, ma estremamente eterogenea per la quale è arduo stratificare il rischio trombotico individuale e nella quale è necessario ripetere una valutazione quotidiana del rischio trombotico e del rischio emorragico, influenzati non solo dalla patologia del paziente, ma anche dalle procedure e terapie attuate durante il ricovero. Nonostante gli sforzi di questi ultimi anni, la prevalenza di TEV è per i pazienti in Unità di Terapia Intensiva (UTI) ancora elevata, dal 9 al 15%, e si associa a un aumento di morbilità e mortalità sia nel periodo di degenza in UTI, sia nel periodo complessivo di degenza ospedaliera (Cook 2010). Come per gli altri pazienti ospedalizzati, anche per i pazienti delle UTI è ancora troppo frequente l'errore di omissione nell'applicazione della profilassi per il TEV, per cui nei prossimi anni gli sforzi saranno diretti verso una capillare informazione del personale coinvolto nell'assistenza di pazienti così fragili.

Si riportano qui di seguito alcune tabelle che sintetizzano le indicazioni dell'American College of Chest Physicians (ACCP) (Geerts 2008) e quelle delle linee guida della Intensive Care Society 2008, che sono le più aggiornate e seguite linee guida internazionali sull'argomento.

Dalle Linee Guida ACCP - critical care section (Geerts 2008)

- Per i pazienti ammessi in una UTI, si raccomanda che la valutazione del rischio tromboembolico sia eseguita come procedura di routine e che la tromboprofilassi sia iniziata come routine in tutti i pazienti che non presentano controindicazioni (**prova I A**).
- Per i pazienti che sono a rischio moderato (come i pazienti medici o pazienti sottoposti a intervento di chirurgia generale), si raccomanda l'uso di eparine a basso peso molecolare o eparina non frazionata (**prova I A**).
- Per i pazienti ad alto rischio di TEV (come i pazienti sottoposti a intervento chirurgico maggiore od ortopedici) si raccomanda l'uso di eparine a basso peso molecolare (**prova I A**).
- Per i pazienti ad alto rischio di sanguinamento si raccomanda l'ottimizzazione dell'uso della profilassi meccanica, mediante l'applicazione di calze a elastocompressione e/o applicazione di manicotti pneumatici (**prova I A**). Quando il rischio emorragico è stato controllato, si raccomanda l'inizio della tromboprofilassi farmacologica da associare alla profilassi meccanica (**prova I C**).

Dalle Linee Guida della Intensive Care Society 2008

- Screening per trombosi in UTI.
- Tromboprofilassi farmacologica e/o meccanica da rivalutare giornalmente durante la degenza in UTI (**prova E**).
- Nei pazienti nei quali la profilassi farmacologica è controindicata, dovrebbe essere usata la profilassi meccanica (**prova A**).
- Nei pazienti a rischio molto alto di TEV (come i pazienti sottoposti a intervento chirurgico o

ortopedico maggiori) la profilassi meccanica dovrebbe essere usata in aggiunta alla profilassi farmacologica (**prova E**).

- L'aspirina non dovrebbe essere utilizzata per la profilassi del TEV in UTI (**prova A**).
- L'eparina non frazionata può essere utilizzata nella tromboprofilassi in UTI, ma i suoi profili di efficacia e sicurezza consigliano di utilizzarla solo quando le eparine a basso peso molecolare sono controindicate (**prova C**). Quando è utilizzata, meglio usare 5.000 UI ogni 8 h che ogni 12 h. L'eparina non frazionata è controindicata in tutti i pazienti che hanno avuto piastrinopenia negli ultimi 6 mesi (**prova A**).
- Le eparine a basso peso molecolare dovrebbero essere utilizzate in tutti i pazienti in UTI a meno di controindicazioni specifiche (**prova A**) (vedi parte generale), in particolare, per i pazienti che hanno avuto piastrinopenia negli ultimi 6 mesi (**prova A**).
- Il dosaggio dell'attività anti-fattore Xa per il monitoraggio non è consigliato nei pazienti trattati con eparine a basso peso molecolare (**prova E**). Compare in aggiunta una nota che segnala come nei pazienti con insufficienza renale la dalteparina possa essere somministrata a 5.000 UI/di anche quando la *clearance* della creatinina è <30 ml/min (Crowther 2007, Cook 2008): *NB* Si segnala un recentissimo studio nel quale l'eparina a basso peso molecolare non si è dimostrata superiore alla eparina non frazionata nel migliorare la profilassi del tromboembolismo venoso (PROTECT Investigators 2011).
- L'uso del warfarin non è consigliato per la tromboprofilassi in UTI (**prova E**).
- L'uso del fondaparinux è consigliato nei pazienti nei quali non possono essere utilizzate eparine a basso peso molecolare per una precedente trombocitopenia da eparina. Poiché non esistono studi di confronto fra fondaparinux ed eparine a basso peso molecolare nella prevenzione del TEV in UTI, l'uso routinario del fondaparinux non è raccomandato.

In sintesi, le indicazioni riportate nelle linee guida ACCP (Geerts 2008) sulla profilassi farmacologica, sono da considerarsi sovrapponibili a quelle riportate sulle Linee Guida Intensive Care Society 2008.

Gli studi disponibili sono in numero scarso e viene sottolineato dagli esperti come la profilassi del TEV in terapia intensiva rappresenti l'ultima frontiera della profilassi (Crowther 2010, Cook 2010).

Difficoltà specifiche

La già ricordata eterogeneità della popolazione delle UTI che può essere medica, chirurgica o con trauma. In queste diverse classi di pazienti, i rischi trombotico ed emorragico si combinano in modo variabile e per ogni paziente va valutata quotidianamente la profilassi antitrombotica ottimale: solo meccanica o farmacologica e meccanica. Per esempio, in un paziente con recente emorragia chirurgica e/o traumatica, la somministrazione di emoderivati e di farmaci come le amine fa sbilanciare l'equilibrio trombotico/emorragico in senso protrombotico (Cook 2005). La difficoltà della diagnosi di TVP e/o embolia polmonare: la maggior parte (>90%) delle TVP e più del 50 % delle embolie polmonari sono asintomatiche; la diagnosi non può essere dunque

clinica, ma è basata sulla valutazione dell'asse venoso periferico e/o polmonare mediante tecniche di immagine.

Per l'asse venoso periferico la tecnica attualmente considerata di riferimento è l'ecocolordoppler perché non invasiva, ripetibile ed eseguibile a letto del malato. La sensibilità e la specificità per TVP >90% nelle vene del distretto femoro-popliteo, mentre scende al 65-70% negli altri distretti. Limiti della metodica rimangono una sensibilità e specificità operatore dipendente e la mancanza di una standardizzazione sia dei distretti venosi da esplorare sia dei tempi in cui l'esame deve essere eseguito per un miglior rapporto costo/beneficio. Se, infatti, è vero che quanti più esami si fanno, tante più trombosi si trovano, le risorse uomo/macchina rendono impensabile uno screening giornaliero.

Le linee guida ACCP (Geerts 2008) non affrontano il tema, limitandosi a descrivere in modo generale limiti e vantaggi della metodica per la diagnosi di TVP, mentre quelle di Intensive Care sottolineano come il Doppler non possa essere considerato un mezzo di profilassi.

Al momento bisogna quindi far riferimento agli studi disponibili in letteratura (Ibrahim 2002, Attia 2002, Cook 2005 e 2008).

Per quanto riguarda la modalità di esecuzione dell'esame, c'è accordo generale nel descrivere i criteri utilizzati per considerare un esame ultrasonografico a compressione (CUS) positivo, mentre sono estremamente varie le sedi di esame descritte.

Si suggerisce di utilizzare modelli di risposta in cui i tratti dell'asse venoso da esplorare siano predefiniti (vena femorale comune, femorale superficiale in sede prossimale, media e distale e poplitea) e di descrivere, sede per sede, il tipo di ostruzione come occlusiva, sub occlusiva (specificando lo spessore del materiale residuo in millimetri) e pervio.

In tal modo la variabilità esame intra e inter operatore è ridotta.

Come possibile modello si suggerisce quello descritto nella letteratura recente (Cook 2005, Crowther 2007 e Cook 2008, Cosmi 2010).

Per la tempistica di esecuzione dell'esame, gli studi attualmente disponibili sono concordi nell'indicare:

- un primo esame da eseguire entro 48 h dall'ammissione in UTI che permette di definire la prevalenza, ovvero la percentuale di pazienti che arrivano in UTI con TVP o che la sviluppano nelle primissime ore di degenza. Valori riportati in letteratura oscillano fra 2 e 10% (Cook 2005 e 2008, Boddi 2009);
- esami successivi, da eseguire 1 o 2 volte la settimana, durante la degenza in UTI fino alla dimissione. In tal modo si può calcolare la incidenza di TVP ovvero quanti pazienti sviluppano TVP durante la permanenza in UTI.

Valori riportati in letteratura oscillano fra 5 e 20% (Ibrahim 2002, Attia 2002, Cook 2005 e 2008, Boddi 2009).

Studi diversi suggeriscono che il diretto coinvolgimento dei medici di UTI nella esecuzione di esami di primo livello ha un effetto positivo nel migliorare la gestione della TVP in UTI (Kucher 2005, Boddi 2009).

Stratificazione del rischio

Le linee guida affrontano in modo parziale il problema della stratificazione del rischio, ma ricordano che in questa popolazione, tutta ad alto rischio, la decisione di iniziare la profilassi del TEV deve essere valutata in tutti i pazienti al momento dell'ammissione in UTI in base al calcolo individuale del rapporto rischio trombotico ed emorragico. Tale valutazione va ripetuta in tutti quotidianamente per tutta la durata della degenza.

In tutti va attuata la profilassi farmacologica, a patto che non coesista un rischio emorragico che ne impedisca l'applicazione. In questi pazienti è indispensabile utilizzare la profilassi meccanica mediante elastocompressione e/o con bracciali pneumatici.

Nei pazienti ad alto rischio (definiti al momento in modo vago) la profilassi meccanica e farmacologica possono essere applicate insieme.

I dati riportati nel lavoro di Boddi (2009) dimostrano che il contemporaneo utilizzo della profilassi farmacologica e meccanica in tutti i pazienti ammessi in UTI, indipendentemente dalla diagnosi di ammissione e dal livello di rischio, si associa a una riduzione della incidenza di TVP dall'11% al 4,5%.

In una recente revisione di Crowther pubblicata su *Critical Care* 2010, si sottolinea che il ruolo della profilassi meccanica va ancora definito mediante studi dedicati.

In assenza di indicazioni specifiche delle linee guida, si riportano in modo sintetico i dati che emergono con crescente forza dalla letteratura sulla modalità di stratificazione del rischio in UTI:

- la stratificazione del rischio trombotico è da eseguire all'ammissione e poi da rivalutare in modo quotidiano e individuale in ogni paziente secondo tabelle di rischio riportate in modo analitico in alcuni lavori (Cook 2005, Boddi 2009). Si parla dunque di stratificazione "dinamica";
- accanto ai fattori di rischio propri a tutti i pazienti e ben descritti nella parte iniziale di queste linee guida, si riconoscono in UTI fattori di rischio iatrogeni, legati a procedure o terapie che quotidianamente vengono eseguite (Cook 2005, Boddi 2009).

Emerge infatti che, indipendentemente dalla causa di ammissione, la durata della ventilazione meccanica (in giorni), l'uso di bloccanti neuromuscolari che spesso alla ventilazione si associa, la somministrazione di amine e quella di trasfusioni, concentrati piastrinici e sacche di plasma, sono fattori indipendenti di rischio trombotico (Cook 2005, Boddi 2009).

Anche la presenza di vie venose periferiche (in sede femorale o CVC ad accesso periferico) e/o centrali (CVC o cateteri per ECMO di ancora maggior diametro) sono fattori di rischio indipendenti (Burn 2008, Bonizzoli 2011).

Nei pazienti con trauma, la sede dei segmenti anatomici coinvolti si associa a diversi gradi di rischio di TVP (Ibrahim 2002).

I diversi studi (Attia 2001, Cook 2008, Boddi 2009) riportano in modo analitico, in tabelle dedicate, i diversi fattori di rischio considerati all'ammissione e durante la degenza; in base alle caratteristiche della propria popolazione, ogni UTI può costruire una sua tabella di rischio individuale da utilizzare.

Come implementare la profilassi? Modelli procedurali suggeriti

Per ottimizzare l'inizio della tromboprofilassi all'ammissione in UTI, viene suggerito un modello procedurale *opt out* nel quale la profilassi è attivata in modo automatico in tutti i pazienti, a meno che non vengano segnalate controindicazioni specifiche.

L'altro modello procedurale *opt in* prevede la valutazione individuale del rischio TVP in ogni paziente e la necessità di attivare in ognuno la profilassi sarebbe meno efficace, considerato che la percentuale di pazienti con controindicazione alla profilassi è molto bassa.

Secondo lo stesso principio in alcuni modelli procedurali di terapia, la profilassi con eparine a basso peso molecolare entra di *default* nella terapia a meno che non venga cancellata in modo attivo. Analogamente, nella terapia dei pazienti a rischio più elevato la profilassi farmacologica e meccanica sono attivate in modo automatico. Importante il controllo della compliance all'esecuzione della profilassi attraverso controllo periodico durante il ricovero con *Continuous ongoing audit with regular feedback*. Al momento della dimissione deve esistere uno spazio dedicato per segnalare quale tipo di profilassi per il TEV è stata applicata.

Raccomandazioni

- **La profilassi farmacologica deve essere eseguita in tutti i pazienti ammessi in UTI dopo che in ogni paziente è stato individualmente valutato il rischio trombotico ed il rischio emorragico (prova I A).**
- **La profilassi farmacologica va eseguita con eparine a basso peso molecolare. La somministrazione di eparine a basso peso molecolare è sconsigliata solo nei pazienti con piastrinopenia eparina correlata e/o piastrinopenia negli ultimi 6 mesi (prova I A).**
- **Si consiglia di associare la profilassi meccanica mediante elastocompressione alla profilassi farmacologica, per tutti i pazienti ammessi in UTI, qualora non esistano condizioni locali che la controindichino (fissatori ortopedici, lesioni cutanee eccetera) (prova II B).**
- **Nei pazienti che all'ammissione in UTI hanno un rischio emorragico elevato e tale da rendere impossibile l'inizio della profilassi farmacologica, va iniziata immediatamente la profilassi meccanica mediante elastocompressione e/ o applicazione di manicotti pneumatici. In questi pazienti è indicata la valutazione quotidiana del rischio emorragico per iniziare la profilassi farmacologica non appena possibile (prova I A).**
- **Per monitorare la reale efficacia della profilassi farmacologica e/o meccanica applicata si consiglia di eseguire una valutazione ultrasonografica dell'asse venoso degli arti inferiori e delle sedi venose in cui sono stati posizionati cateteri centrali entro 48 ore dall'ammissione in UTI e almeno una volta alla settimana nelle settimane successive (prova II B).**
- **Al momento della dimissione, si consiglia di dedicare una nota alla descrizione del profilo del rischio trombotico e/o emorragico del paziente durante il ricovero in UTI, specificando il tipo di profilassi farmacologica e/o meccanica eseguita, in modo da consentire la corretta prosecuzione delle misure di profilassi nella struttura di accoglienza (prova VI B).**

Bibliografia

- Attia J et al. Deep vein thrombosis and its prevention in critically ill adults. *Arch Intern Med* 2001; 161: 1268-1279.
- Boddi M et al. Reduction in deep vein thrombosis incidence in intensive care after a clinician education program. *J Thromb Haemost* 2009; 8: 121-128.
- Bonizzoli M et al. Peripherally inserted central venous catheters and central venous catheters related thrombosis in post-critical patients. *Intensive Care Med* 2011; 37: 284-289.
- Burns KE et al. A critical review of thromboembolic complications associated with central venous catheters. *Can J Anaesth* 2008; 55: 532-541.
- Cook DJ et al. Deep venous thrombosis in medical-surgical critically ill patients: prevalence, incidence, and risk factors. *Crit Care Med* 2005; 33: 1565-1571.
- Cook D et al. Canadian Critical Care Trials Group. Venous thromboembolism and bleeding in critically ill patients with severe renal insufficiency receiving dalteparin thromboprophylaxis: prevalence, incidence and risk factors. *Crit Care* 2008; 12: R32.
- Cook DJ et al. Thromboprophylaxis in intensive care unit: focus in intensive care unit on medical-surgical patients. *Crit Care Med* 2010; 38: S72-82.
- Cosmi B et al. PROLONG Investigators (on behalf of FCSA, Italian Federation of Anticoagulation Clinics). Residual venous obstruction, alone and in combination with D-dimer, as a risk factor for recurrence after anticoagulation withdrawal following a first idiopathic deep vein thrombosis in the prolong study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2010; 39: 356-365.
- Crowther MA et al. Deep venous thrombosis: Clinically silent in the intensive care unit. *J Crit Care* 2005; 20: 334-340.
- Crowther MA et al. Thromboprophylaxis in medical-surgical critically ill patients. *Curr Opin Crit Care* 2008; 14: 520-3.
- Dentali F et al. Meta-analysis: anticoagulant prophylaxis to prevent symptomatic venous thromboembolism in hospitalized medical patients. *Ann Intern Med* 2007; 146: 278-88.
- Geerts WH et al. American College of Chest Physicians. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians. Evidence-Based clinical practice guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133: S381-453.
- Ibrahim EH et al. Deep vein thrombosis during prolonged mechanical ventilation despite prophylaxis. *Crit Care Med* 2002; 30: 771-774.
- Kucher N et al. Electronic alerts to prevent venous thromboembolism among hospitalized patients. *N Engl J Med* 2005; 352: 969-977.
- PROTECT Investigators for the Canadian Critical Care Trials Group and the Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group. Dalteparin versus unfractionated heparin in critically ill patients. *N Engl J Med* 2011; 3: 1-10.
- The Intensive Care Society. Guidelines for Venous Thromboprophylaxis in Critical Care. The Intensive Care Society Standards and Guidelines, 2008.